

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

Señor(a)
GENENTECH INC.
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PC

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X
		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/070951		
Fecha de Presentación Internacional	17 de diciembre de 2014		

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° NC2016/0000018	21 de octubre de 2016
Reivindicaciones:	N° NC2016/0000602	3 de agosto de 2016
	N° NC2016/0000018	21 de octubre de 2016
	N° NC2016/0000018	20 de diciembre de 2016
Dibujos:	N° NC2016/0000018	13 de enero de 2017
Secuencias:	N° NC2016/0000018	13 de enero de 2017
Oposición(es):	N° NC2017/0003359	6 de abril de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/917,346	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

	Fecha: 17 de diciembre de 2013
País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 62/026,594
Fecha: 18 de julio de 2014	
País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 62/091,441
Fecha: 12 de diciembre de 2014	
País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 62/053,582
Fecha: 22 de septiembre de 2014	
País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 61/949,950
Fecha: 7 de marzo de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 37 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016.

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI CD3” (Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar anticuerpos biespecíficos que presenten vidas medias incrementadas, siendo efectivos para utilizarlos en el tratamiento de trastornos de proliferación celular, como el cáncer.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3; y un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28 // 16/30 // 16/32, A61K 39/395, A61P 35/00 // 37/00.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención no es claro porque se encuentra redactado en términos muy generales que no permiten establecer el alcance de la invención, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer las correcciones necesarias.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Adicionalmente se considera redundante porque contiene una gran cantidad de reivindicaciones que reclaman el mismo objeto.

- 1- Las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13 no son claras, ya que no definen un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3; y un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3 respectivamente, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido únicamente se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión caracterizado porque comprende seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3; y no se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD20; la estructura aminoácida del brazo anti-HER2; la estructura aminoácida del brazo anti-FcRH5; y la estructura aminoácida del brazo anti-LYPD1 que caracterizan los primeros dominios de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante. Se le recuerda a la solicitante que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo biespecífico,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

es decir solo en términos de la región variable de la cadena pesada y ligera, o solo en términos de los 6 de los CDRs de una región variable de cadena pesada y ligera de un único dominio de unión a antígeno. Además se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de los anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20 y CD3; HER2 y CD3; FcRH5 y CD3; y LYPD1 y CD3 reclamados, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dos dominios de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico. Por último se aclara que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo biespecífico o molécula variante de unión a un antígeno, dependen de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas para cada dominio de unión a antígeno.

- 2- La reivindicación 1 no es clara porque presenta un error tipográfico relacionado con la traducción de la misma de inglés a español, al indicar que *"HVR-L2, and HVR-L3"*. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.
- 3- Las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13 no son claras ni presentan sustento en la descripción, ya que definen un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3; y un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3 respectivamente, en términos de que el brazo anti-CD3 que caracteriza el segundo dominio de unión antígeno del anticuerpo biespecífico comprende regiones determinantes de complementariedad HCDR3, LCDR3 y HCDR2 representadas por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 181, 182 y 183. Sin embargo dichas secuencias comprenden aminoácidos variables "X", y la solicitante no presenta sustento que demuestre que cualquier aminoácido pueda ser sustituido en las posiciones variables dentro de las CDRs, evidenciando un efecto técnico relacionado con la especificidad y afinidad del sitio de unión por el antígeno CD3. Se le aclara a la solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno, depende de las secuencias de aminoácidos específicas y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso no es correcto definir una CDRH o CDRL en términos de aminoácidos variables "X", ya

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

que dicha definición no permite realizar una comparación estructural con el estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias y definir el brazo anti-CD3 que comprende el segundo dominio de unión antígeno del anticuerpo biespecífico exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias completas que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- 4- Las reivindicaciones 1, 3 a 5, 7 a 9, 11 a 13, 15 y 16 no son claras porque las regiones determinantes de complementariedad VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, y VL-CDR3 del brazo anti-CD3, representadas por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 3, 13 a 17, 19 a 21, 23 a 33, 35, 36, 57, 67 a 69, 72 a 75, 631 y 632 reclamadas por la solicitante, no se encuentran comprendidas en todas las regiones variables de cadena pesada (VH) desarrolladas y caracterizadas según las SEQ ID NO: 220, 226, 230, 234, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 285 y 291 (Fig. 4C, 5B y 6B - Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016); ni en todas las regiones variables de cadena ligera (VL) desarrolladas y caracterizadas según las SEQ ID NO: 221, 227, 231, 235, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 286 y 292 (Fig. 4B, 5A y 6A - Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016). Se le sugiere a la solicitante reorganizar las regiones determinantes de complementariedad CDRs que se encuentran comprendidas en las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) que caracterizan el brazo anti-CD3 que corresponde al segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 5- Las reivindicaciones 1, 3 a 5, 7 a 9, 11 a 13, 15 y 16 no son concisas ya que definen el brazo anti-CD3 que corresponde al segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados, en términos de que este comprende seis regiones determinantes de complementariedad HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3, caracterizadas por secuencias de aminoácidos específicas, las cuales se encuentran enunciadas de manera repetitiva a lo largo del capítulo reivindicatorio. Se le sugiere a la solicitante unificar en una sola reivindicación las características técnicas esenciales del

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados.

- 6- Las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17 a 20 no son concisas porque reclaman un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; HER2 y CD3; FcRH5 y CD3; o LYPD1 y CD3 en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- 7- Las reivindicaciones 17 a 20 no son claras ni presentan sustento en la descripción, ya que no definen un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3; y un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3 respectivamente, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido únicamente se indica la estructura aminoácida de los brazos anti-CD20; anti-HER2; anti-FcRH5; y anti-LYPD1 que comprenden el primer dominio de unión a antígeno caracterizado porque comprende seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3; y no se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD3 que caracteriza el segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante. Se le recuerda a la solicitante que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo biespecífico, es decir solo en términos de la región variable de la cadena pesada y ligera, o solo en términos de los 6 de los CDRs de una región variable de cadena pesada y ligera de un único dominio de unión a antígeno. Además se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de los anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20 y CD3; HER2 y CD3; FcRH5 y CD3; y LYPD1 y CD3 reclamados, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dos dominios de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico. Por último se aclara que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo biespecífico o molécula variante de unión a un antígeno, dependen de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas para cada dominio de unión a antígeno.

- 8- Las reivindicaciones 26 a 28 no son claras ya que no definen las mutaciones puntuales estructurales que se realizan sobre la región Fc, que permiten la reducción de la función efectora. En este sentido no se indica la posición ni los aminoácidos específicos que han sido sustituidos, ni mucho menos el aminoácido por el cual se realizó la correspondiente modificación sobre la región Fc, que caracteriza los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 9- La reivindicación 34 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.
- 10-La reivindicación 35 no es clara ya que hace referencia a una célula huésped que no se encuentra definida en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende considerarse como un objeto exceptuado de patentabilidad.
- 11-La reivindicación 36 no es clara, ya que no define un método para producir el anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método. Se sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes.

No se guarda un concepto común inventivo porque los anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20/CD3; HER2/CD3; FcRH5/CD3; y LYPD1/CD3 no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo el único concepto común, un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión que reconoce específicamente el antígeno CD3 (anti-CD3), ya había sido divulgado con anterioridad en el documento WO2012162067. Adicionalmente dicha anterioridad

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

divulga específicamente el desarrollo de anticuerpos biespecíficos o diacuerpos capaces de unirse inmunoespecíficamente a CD3 y a un antígeno de superficie celular, receptor o ligando de receptor, tal como HER2 y CD20 (Pág. 10, Párr. [0025]).

Como dicho concepto común inventivo único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad invención.

Los grupos inventivos que presenta sustento en el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016), están definidos por las siguientes características técnicas esenciales:

- Grupo inventivo I (Reivindicaciones 1 a 4 y 17). Anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión. Los anticuerpos que presentan sustento en la descripción con pruebas técnicas corresponden a los TDB CD3/CD20 desarrollados a partir de las combinaciones de los brazos anti-CD3 con el brazo anti-CD20 de 2H7v16 (Fig. 49, Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).
- Grupo inventivo II (Reivindicaciones 5 a 8 y 18). Anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión. Específicamente los CD3/HER2 comprenden un brazo anti-HER2 correspondiente a los anticuerpos hu4D5, 2C4, 7C2; y los brazos anti-CD3, SP34, 38E4v1, 40G5c, 2C11 y UCHT1v9 (Ejemplo 5, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016 - Fig. 74 a 103, Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).
- Grupo inventivo III (Reivindicaciones 9 a 12 y 19). Anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-FcRH5 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión. Específicamente los CD3/FcRH5 comprenden un brazo anti-FcRH5 correspondiente al anticuerpo 1G7; y los brazos anti-CD3 denominados

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

UCHT1v9, 40G5c, 38E4v1 y 38E4v1 (Ejemplo 4, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016).

- Grupo inventivo IV (Reivindicaciones 13 a 16 y 20). Anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- LYPD1 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión. Específicamente los TDB CD3/LYPD1 comprenden un brazo anti-LYPD1 correspondiente al anticuerpo YWO.49.H6; y los brazos anti-CD3 denominados UCHT1v9, 40G5, SP34, y 38E4v1 (Ejemplo 6, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016).

Se le sugiere a la solicitante restringir la solicitud a un solo concepto inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

La solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de Laboratorios Legrand S. A.

La sociedad opositora manifiesta que en primer lugar, la solicitud carece de concisión, pues a pesar de contar con 37 reivindicaciones, estas no definen específicamente las características técnicas del anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, el cual incluye una cantidad no determinada de compuestos los cuales aunque comprenden las secuencias que identifican los HVRs, las mismas se encuentran en una lista de 25 grupos de secuencias diferentes entre sí que no guardan una estructura o actividad común. Además, afirma la opositora que de esta forma la reivindicación 1 no es específica en cuanto a la molécula objeto de la solicitud al comprender una amplitud que excede lo desarrollado como materia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

susceptible a generalización y por lo tanto tampoco cumple con el criterio de unidad de invención.

Por otro lado afirma la sociedad opositora, que la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen las secuencias de cada segmento del anticuerpo, al existir múltiples reivindicaciones independientes (1, 5, 9, 13, 17, 18, 19, 20) que incluyen un alto número de secuencias reclamadas, tal y como se evidencia en la reivindicación 1. Continúa la opositora indicando que así las cosas, las características expuestas no definen claramente la materia objeto de la solicitud y no cumplen lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486.

Adicionalmente, la sociedad opositora indica que las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 18, 19, 20 mencionadas, revelan anticuerpos que incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función, ya que los anticuerpos se unen a los pares CD20 y CD3, HER2 y CD3, FcRH5 y CD3 o LYPD1 Y CD3, siendo cada pareja un grupo de invenciones diferente, y por tanto la solicitud incumple con lo determinado en el Art. 25 de la D. 486. En este mismo sentido afirma la sociedad opositora que la presente la solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un anticuerpo definido de forma bastante amplia, nuevos anticuerpos con estructura y funciones diferentes a aquellos aportados en las demás reivindicaciones independientes. Concluye la opositora indicando que la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión, soporte y unidad de invención.

En referencia a la novedad y el nivel inventivo, la sociedad opositora indica que la materia reclamada ya había sido revelada en el estado de la técnica, a la luz de los documentos WO2012/162067 publicado el 29 de noviembre de 2012 y US5821337 publicado el 13 de octubre de 1998. En este orden de ideas la opositora indica que la publicación internacional WO2012/162067 afecta la novedad de la solicitud, pues describe moléculas de unión a CD3 capaces de unirse al antígeno humano CD3 y a realizar reacción cruzada con CD3 de un mamífero no humano. Además en una modalidad particular, divulgan constructos de diacuerpos biespecíficos que incluyen

Página 10 de 27

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

anticuerpos anti-CD3/anti-HER2 o anti-CD3/anti-CD20, los cuales según indica la opositora son iguales a los reivindicados por la presente solicitud. Continúa la opositora indicando que de acuerdo con lo expresado sobre la claridad de la solicitud, es importante resaltar que dados los múltiples conceptos inventivos, cada una de las secuencias o parejas provenientes de dos anticuerpos específicos serían consideradas invenciones, puesto que comparar cada secuencia implica la necesidad de realizar un análisis individual, lo cual además de ser improcedente, es una clara manifestación de falta de unidad de invención. En este sentido afirma la solicitante que al encontrarse las secuencias reivindicadas de esta forma, el concepto común inventivo se convierte en el objeto a analizar ya que corresponde a la característica esencial de la solicitud, que en este caso es la característica de unirse a CD3 y otro antígeno como HER2. Concluye la solicitante indicando que por lo tanto la idea de proveer un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, HER2 y CD3, FcRH5 y CD3 o LYPD1 y CD3, era conocida a partir del documento WO2012/162067.

En referencia al documento US5821337, la sociedad opositora afirma que dicha anterioridad también objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe variantes de inmunoglobulina, particularmente humanizadas y métodos para su preparación tal como se pretende en la reivindicación 1 de la solicitud en trámite. En este sentido indica la opositora que dicho documento permite desarrollar proteínas de unión con la misma estructura y por lo tanto la misma función que las reivindicadas por la solicitud. Concluye la sociedad opositora afirmando, que los anticuerpos reclamados, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud, por lo cual un técnico medio en la materia habría fácilmente seleccionado cualquier anticuerpo anti-CD3 que adicionalmente presente especificidad con el anticuerpo HER2, y teniendo en cuenta las características técnicas sugeridas por los documentos del estado del arte, la persona medianamente versada en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la solicitud en estudio.

Respuesta de la Solicitante

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

La solicitante no respondió el escrito de oposición presentado por la sociedad opositora.

Respuesta del Examinador Técnico

En referencia a las objeciones por claridad presentadas por la sociedad opositora, este Despacho se permite aclarar en primer lugar que le asiste la razón a la sociedad opositora, ya que efectivamente los anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20/CD3; HER2 y CD3/FcRH5 y CD3; a LYPD1/CD3 reclamados en las reivindicaciones independientes 1, 5, 9 y 13 (Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016) no se encuentran definidos a partir de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido únicamente se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión caracterizado porque comprende seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3; y no se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD20; la estructura aminoácida del brazo anti-HER2; la estructura aminoácida del brazo anti-FcRH5; y la estructura aminoácida del brazo anti-LYPD1 que caracterizan los primeros dominios de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante. Adicionalmente el capítulo reivindicatorio presenta otro grupo de reivindicaciones independientes (Rv. 17 a 20) (Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016), las cuales al igual que en el caso anterior carecen de claridad, ya que no definen un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3; un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3; y un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3 respectivamente, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido únicamente se indica la estructura aminoácida de los brazos anti-CD20; anti-HER2; anti-FcRH5; y anti-LYPD1 que comprenden el primer dominio de unión a antígeno caracterizado porque comprende seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3; y no se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD3 que caracteriza el segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados por la solicitante.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

En relación a las objeciones por concesión presentadas por la sociedad opositora, este Despacho se permite aclarar que le asiste razón a la sociedad opositora ya que las reivindicaciones 1, 3 a 5, 7 a 9, 11 a 13, 15 a 20 (Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016) no son concisas, ya que definen el brazo anti-CD3 que corresponde al segundo dominio de unión a antígeno de los anticuerpos biespecíficos reclamados, en términos de que este comprende seis regiones determinantes de complementariedad HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3, caracterizadas por secuencias de aminoácidos específicas, las cuales se encuentran enunciadas de manera repetitiva a lo largo del capítulo reivindicatorio. Además las mencionadas reivindicaciones reclaman un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3; HER2 y CD3; FcRH5 y CD3; o LYPD1 y CD3 en más de una reivindicación independiente, y como la solicitante lo debería saber por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.

En cuanto a las objeciones relacionadas por la falta de sustento de la solicitud, se le aclara a la sociedad opositora que a pesar de que las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13 (Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016) reclaman las secuencias que caracterizan a las regiones determinantes de complementariedad CDRs en una lista de 25 grupos de secuencias diferentes entre sí, estas presentan una actividad común, la cual está relacionada con la afinidad de unión al antígeno CD3 en el anticuerpo biespecífico. Adicionalmente la solicitante presenta sustento en la descripción para reclamar los diferentes grupos de CDRs que conforman el brazo anti-CD3, ya que el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016) evidencia la producción de diversos brazos anti-CD3 denominados SP34v52; 40G5c; 38E4c; 38E4V1-V9; 21B2; 125A1; 21A9; y presenta las secuencias de aminoácidos que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y las regiones variables de cadena pesada (VH) de los diferentes brazos anti-CD3, que comprenden en gran medida las CDRs reclamadas por la solicitante (Fig. 4A-C, 5A-B, 6A-B y 49 - Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).

En referencia a las objeciones presentadas por la sociedad opositora relacionadas con la falta de unidad de invención del capítulo reivindicatorio, este Despacho se

Página 13 de 27

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

permite aclarar que le asiste la razón a la sociedad opositora ya que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes. En este orden de ideas no se guarda un concepto común inventivo porque los anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20/CD3; HER2/CD3; FcRH5/CD3; y LYPD1/CD3 no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo el único concepto común, un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión que reconoce específicamente el antígeno CD3 (anti-CD3), ya había sido divulgado con anterioridad en el documento WO2012162067 (Pág. 10, Párr. [0025]).

En cuanto a los documentos presentados por la sociedad opositora, WO2012162067 que divulga moléculas de unión a CD3 capaces de unirse a CD3 humana y no humana, y en particular a moléculas que presentan reactividad cruzada con CD3 de un mamífero no humano (por ejemplo, un mono cynomolgus) (Abstract); y US5821337 que divulga un anticuerpo biespecífico humanizado que comprende fragmentos F(ab')₂ (anti-CD3/anti-p185^{HER2}), este Despacho se permite manifestar que si bien las mencionadas anterioridades no desvirtúa la novedad del objeto reivindicado debido a que no divulga la mismas estructuras aminoácidas de las regiones determinantes de complementariedad CDRs presentes en las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) correspondientes al segundo dominio de unión al antígeno CD3 del anticuerpo biespecífico reclamado por la solicitante, sí resultan como anterioridades válidas que contienen enseñanzas que pueden afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, por lo cual serán tenidas en cuenta dentro del examen de patentabilidad.

De acuerdo con lo expuesto, considera esta Superintendencia que los argumentos presentados por la sociedad opositora relacionados con la falta de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2012162067 y US5821337 prosperan frente a la solicitud que aquí se analiza como elementos que permitan desvirtuar su patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 17 de diciembre de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012162067	"CD3-binding molecules capable of binding to human and non-human CD3"	29/Noviembre/2012
D2	Zhu Z. et al., 1995. <i>Int. J. Cancer</i> . Vol. 62, Pág. 319 – 324.	"Engineering high affinity humanized anti-p185 ^{HER2} /Anti-CD3 bispecific F(ab') ₂ for efficient lysis of p185 ^{HER2} overexpressing tumor cells"	28/Julio/1995
D3	US20110020322	Crystallization of anti-cd20 antibodies	27/Enero/2011
D4	US5821337	Immunoglobulin variants	13/Octubre/1998

El documento D1¹ divulga moléculas de unión a CD3 capaces de unirse a CD3 humana y no humana, y en particular a moléculas que tienen reactividad cruzada con CD3 de un mamífero no humano (por ejemplo, un mono cynomolgus). Además se divulga el uso de tales anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno del mismo en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias entre otras afecciones (Abstract).

El documento D2² divulga una variante del anticuerpo biespecífico humanizado anti-p185^{HER2}/anti-CD3, BsF(ab')₂ vI, el cual redirecciona la actividad citotóxica de las células T humanas *in vitro* contra las células tumorales de mama humanas que sobreexpresan el producto del protooncogen p185^{HER2}/neu (c-erbB-2) (Abstract).

El documento D3³ divulga formas cristalinas de anticuerpos anti-CD20 y la purificación de anticuerpos anti-CD20 involucrados en la cristalización (Abstract).

1<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2012162067A2&KC=A2&FT=D>

2<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910620315/abstract>

3<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011020322A1&KC=A1&FT=D>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

El documento D4⁴ divulga variantes de inmunoglobulinas, particularmente anticuerpos humanizados, así como los métodos para su preparación y uso (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

**Se le aclara a la solicitante que el examen de patentabilidad se realizará únicamente para el grupo inventivo (I).*

La reivindicación 1 consiste en *“Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, and HVR-L3- secuencias, respectivamente: SEQ ID NOs: 1-6; (...).”* (Pág. 3, Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3	Molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a CD20 (Pág. 10, Párr. [0025]).	Molécula de unión biespecífica del tipo BsF(ab') ₂ (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
(a) un brazo anti- CD20 que comprende un primer dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a un antígeno de superficie, receptor o ligando receptor tal como CD20 (Pág. 10, Párr. [0025]).	No registra
(b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a CD3 (Pág. 10, Párr. [0025]).	Comprende un segundo brazo de unión a CD3 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
El segundo dominio de unión comprende seis regiones	Dominio de unión a CD3 que comprende los CDRs del	El segundo brazo era una versión humanizada (v1 o v9)

4<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5821337A&KC=A&FT=D>

Página 16 de 27

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3-secuencias, respectivamente: SEQ ID NOs: 1-6.	anticuerpo humanizado anti-CD3 mAb2 (h-mAb2) (Pág. 96, Ejemplo 8)	o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
---	---	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga moléculas de unión o diacuerpos capaces de unirse inmunoespecíficamente a CD3, y a un antígeno de superficie celular, receptor o ligando receptor, en el que el antígeno, receptor o ligando receptor puede ser seleccionado del grupo que consiste de HER2/neu, B7-H3, CD20, PSMA, IGF-1R., Ep-CAM; o es una molécula implicada en una asociación de células T o B que conduce a la activación de dichas células originando una respuesta inmune adaptativa (Pág. 10, Párr. [0025 - 0026]).

En realizaciones adicionales se divulga que el dominio Fc del anticuerpo puede comprender una modificación de un aminoácido (es decir, una inserción, sustitución o delección) en uno o más de los residuos 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 270, 297, 298 y 299. En donde dichas una o más modificaciones de aminoácidos reducen o suprimen la unión a uno o más ligandos efectores. En realizaciones específicas se presenta una sustitución con alanina en la posición 234; una sustitución con alanina o ácido glutámico en la posición 235; una sustitución con alanina en la posición 236, una sustitución con alanina en la posición 237, una sustitución con arginina en la posición 238; una sustitución con alanina o ácido glutámico en la posición 265; una sustitución con alanina o asparagina en la posición 270; y una sustitución con alanina o glutamina en la posición 297 (Pág. 47, Párr. [0125]).

Finalmente el documento D1 divulga un ácido nucleico aislado que codifica los anticuerpos biespecíficos; el vector de expresión que comprende dicho ácido nucleico; las células hospederas que comprenden los vectores de expresión que codifican el anticuerpo; las composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo el anticuerpo biespecífico (Pág. 72, Párr. [0177]); y los métodos de preparación de los mismos (Párr. [0061] – [0091]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) que caracterizan el segundo dominio de unión a CD3.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, puesto que la reivindicación no define dicho anticuerpo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir en términos de su estructura aminoácida completa, de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. Sin embargo cabe resaltar que la solicitante demuestra la producción de anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20 y CD3 (TDB CD3/CD20) desarrollados a partir de la combinación de los brazos anti-CD3 UCHT1v9 y 40G5c; y el brazo anti-CD20 de 2H7v16 (Fig. 49, Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a CD20 divulgado en el documento D1, para producir un anticuerpo biespecífico alternativo caracterizado por: (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba la producción de una molécula de unión biespecífica BsF(ab')₂ que comprende un brazo anti-CD3 que corresponde a una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4), el cual hace referencia al mismo dominio de unión anti-CD3 que la solicitante utiliza para la el desarrollo de los TBD CD3/CD20 que mostraron una alta eficacia en los ensayos *in vitro* de eliminación de células B y activación de células T (Ejemplo 3, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la versión humanizada V9 del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1, la cual demostró ser más potente en estimular la proliferación de los linfocitos presentes en sangre periférica en reposo (PBL), y los linfocitos T cultivados a largo plazo (ATL) activados por la IL-2 (Pág. 320, Col. 1, Párr. 4), divulgada en el documento D2, y las enseñanzas para desarrollar un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 4, 26 a 37 no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo biespecífico conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en *“Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, and HVR-L3- secuencias, respectivamente: SEQ ID NOs: 1-6; (...).”* (Pág. 3, Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1	D4
Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3	Molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a CD20 (Pág. 10, Párr. [0025]).	Molécula de unión biespecífica del tipo BsF(ab') ₂ (Col. 58, Ejemplo 3).
(a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a un antígeno de superficie, receptor o ligando receptor tal como CD20 (Pág. 10, Párr.	No registra

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

	[0025]).	
(b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a CD3 (Pág. 10, Párr. [0025]).	Comprende un brazo de unión a CD3 (Col. 58, Ejemplo 3).
El segundo dominio de unión comprende seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3- secuencias, respectivamente: SEQ ID NOs: 1-6.	Dominio de unión a CD3 que comprende los CDRs del anticuerpo humanizado anti-CD3 mAb2 (h-mAb2) (Pág. 96, Ejemplo 8)	El brazo era una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Col. 62, Ejemplo 3).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga moléculas de unión o diacuerpos capaces de unirse inmuno-específicamente a CD3, y a un antígeno de superficie celular, receptor o ligando receptor, en el que el antígeno, receptor o ligando receptor puede ser seleccionado del grupo que consiste de HER2/neu, B7-H3, CD20, PSMA, IGF-1R., Ep-CAM; o es una molécula implicada en una asociación de células T o B que conduce a la activación de dichas células originando una respuesta inmune adaptativa (Pág. 10, Párr. [0025 - 0026]).

En realizaciones adicionales se divulga que el dominio Fc del anticuerpo puede comprender una modificación de un aminoácido (es decir, inserción, sustitución, delección) en uno o más de los residuos 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 270, 297, 298 y 299. En donde dichas una o más modificaciones de aminoácidos reducen o suprimen la unión a uno o más ligandos efectores. En realizaciones específicas se presenta una sustitución con alanina en la posición 234; una sustitución con alanina o ácido glutámico en la posición 235; una sustitución con alanina en la posición 236, una sustitución con alanina en la posición 237, una sustitución con arginina en la posición 238; una sustitución con alanina o ácido glutámico en la posición 265; una sustitución con alanina o asparagina en la posición 270; y una sustitución con alanina o glutamina en la posición 297 (Pág. 47, Párr. [0125]).

Finalmente el documento D1 divulga un ácido nucleico aislado que codifica los anticuerpos biespecíficos; el vector de expresión que comprende dicho ácido

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

nucleico; las células hospederas que comprenden los vectores de expresión que codifican el anticuerpo; las composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo el anticuerpo biespecífico (Pág. 72, Párr. [0177]); y los métodos de preparación de los mismos (Párr. [0061] – [0091]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) que caracterizan el segundo dominio de unión a CD3.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, puesto que la reivindicación no define dicho anticuerpo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir en términos de su estructura aminoácida completa, de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. Sin embargo cabe resaltar que la solicitante demuestra la producción de anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20 y CD3 (TDB CD3/CD20) desarrollados a partir de la combinación de los brazos anti-CD3 UCHT1v9 y 40G5c; y el brazo anti-CD20 de 2H7v16 (Fig. 49, Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a CD20 divulgado en el documento D1, para producir un anticuerpo biespecífico alternativo caracterizado por: (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión.

Sin embargo el documento D4 ya divulgaba la producción de una molécula de unión biespecífica BsF(ab')₂ que comprende un brazo anti-CD3 que corresponde a una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Col. 62, Ejemplo 3), el cual hace referencia al mismo dominio

Página 21 de 27

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

de unión anti-CD3 que la solicitante utiliza para el desarrollo de los TBD CD3/CD20 que mostraron una alta eficacia en los ensayos in vitro de eliminación de células B y activación de células T (Ejemplo 3, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la versión humanizada V9 del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (la cual comprende las mismas regiones determinantes de complementariedad CDRs presentes en la región variable de cadena ligera (VL) y en la región variable de cadena pesada (VH) del brazo anti-CD3 reclamadas por la solicitante según la Rv. 1), divulgada en el documento D4, y las enseñanzas para desarrollar un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D4, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 4, 26 a 37 no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo biespecífico conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 17 consiste en *“Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis HVR: (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157; (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159 (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160; (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; y (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162; y un brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6”* (Pág. 8, Radicado N° NC2016/0000018 del 20 de diciembre de 2016).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D3	D2
Anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3	Anticuerpo humanizado biespecífico que se une a CD20 y CD3 (Pág. 14, Párr. [0140]).	Molécula de unión biespecífica del tipo BsF(ab') ₂ (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
El anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- CD20 que comprende un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis HVR: (a) HVR-H1 de SEQ ID NO: 157; (b) HVR-H2 de SEQ ID NO: 158; (c) HVR-H3 de SEQ ID NO: 159 (d) HVR-L1 de SEQ ID NO: 160; (e) HVR-L2 de SEQ ID NO: 161; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162.	Un brazo anti-CD20 que comprende el anticuerpo 2H7 (Pág. 14, Párr. [0140]). Variante del anticuerpo 2H7 que comprende una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 1, y una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 2 (Pág. 11, Tabla 1 – listado de secuencias).	No registra
Brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6.	No registra	Comprende un segundo brazo de unión a CD3, el cual es una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga un anticuerpo humanizado biespecífico que comprende un primer brazo que comprende un dominio de unión anti-CD20 derivado del anticuerpo humanizado 2H7; y un segundo brazo que presenta especificidad de unión a un segundo antígeno. En donde en realizaciones particulares, el segundo antígeno puede ser CD3 u otros ligandos activadores de células natural killers (NK) (Pág. 14, Párr. [0140]). En modalidades específicas el anticuerpo anti-CD20 es una variante del anticuerpo 2H7 que comprende una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 1, y una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 2 (Pág. 11, Tabla 1 – listado de secuencias), las cuales comprenden con 100% de identidad y cobertura las regiones determinantes de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

complementariedad CDRs de VL y VH reclamadas por la solicitante según la reivindicación 1 (ver alineamientos).

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S159 -----
SOLICITUD_S158 -----(CDRH2) AIYPGNGDTSY
SOLICITUD_S157 -----GYTFTSYNMH (CDRH1) -----
D3_S2 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYNMHWVRQAPGKGLEWVGAIYPGNGDTSY
```

```
SOLICITUD_S159 -----VVYYSNSYWYFDV (CDR3) ---
SOLICITUD_S158 NQKFKG-----
SOLICITUD_S157 -----
D3_S2 NQKFKGRFTISVDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVYYSNSYWYFDVWGQGLTVTV
```

```
SOLICITUD_S159 --
SOLICITUD_S158 --
SOLICITUD_S157 --
D3_S2 SS
```

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S162 -----
SOLICITUD_S161 -----APSNLAS (CDRL2)
SOLICITUD_S160 -----RASSSVSYM (CDRL1) -----
D3_S1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMHWYQQKPGKAPKPLIYAPSNLASGVPSR
```

```
SOLICITUD_S162 -----QQWSFNPP (CDRL3) -----
SOLICITUD_S161 -----
SOLICITUD_S160 -----
D3_S1 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQWSFNPPFGQGTKVEIKR
```

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 17, y el anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D3, consiste en



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

que el brazo anti-CD3 que se une a un epítopo en CD3 comprende el residuo de aminoácido Glu6.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, puesto que la reivindicación no define dicho anticuerpo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir en términos de su estructura aminoácida completa, de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. Sin embargo cabe resaltar que la solicitante demuestra la producción de anticuerpos biespecíficos que se unen a CD20 y CD3 (TDB CD3/CD20) desarrollados a partir de la combinación de los brazos anti-CD3 UCHT1v9 y 40G5c; y el brazo anti-CD20 de 2H7v16 (Fig. 49, Radicado N° NC2016/0000018 del 13 de enero de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a CD20 divulgado en el documento D3, para producir un anticuerpo biespecífico alternativo caracterizado por: (a) un brazo anti-CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, que se une a CD20.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba la producción de una molécula de unión biespecífica BsF(ab')₂ que comprende un brazo anti-CD3 que corresponde a una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4), el cual hace referencia al mismo dominio de unión anti-CD3 que la solicitante utiliza para la el desarrollo de los TBD CD3/CD20 que mostraron una alta eficacia en los ensayos in vitro de eliminación de células B y activación de células T (Ejemplo 3, Radicado N° NC2016/0000018 del 21 de octubre de 2016).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la versión humanizada V9 del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1, la cual demostró ser más potente en estimular la proliferación de los linfocitos presentes en sangre periférica en reposo (PBL), y los linfocitos T cultivados a largo plazo (ATL)

Página 25 de 27

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

activados por la IL-2 (Pág. 320, Col. 1, Párr. 4), divulgada en el documento D2, y las enseñanzas para desarrollar un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3 divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 17 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 17 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D2 y D3, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 21 a 25, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 17, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012162067	1 a 4, 26 a 37	Nivel inventivo
D2	Zhu Z. <i>et al.</i> , 1995. <i>Int. J. Cancer</i> . Vol. 62, Pág. 319 – 324.	1 a 4, 17, 21 a 37	Nivel inventivo
D3	US20110020322	17, 21 a 25	Nivel inventivo
D4	US5821337	1 a 4, 26 a 37	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación

Página 26 de 27

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3117

Ref. Expediente N° NC2016/0000018

voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ