

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2016/0000018**, solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS ANTI CD3.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 3117 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 21 de marzo de 2018.

1. Título

Me permito señalar que, de acuerdo con la sugerencia del señor Examinador, el título se modifica como sigue: **“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-CD3/CD20 Y MÉTODOS DE USO”**, de manera que define de forma específica el tipo de anticuerpo que aquí se reclama y, en consecuencia, el alcance de la invención puede entenderse de manera clara. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que la objeción a este respecto sea retirada

2. Reivindicaciones

i) Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio fue modificado, de la siguiente manera:

- Se eliminan las reivindicaciones 2-16, 18-20, 25 y 31;
- Las nuevas reivindicaciones 1, 7, 9-16, y 22-26 corresponden a las antiguas reivindicaciones 1 y 17, 24, 17, 21, 22, 23, 26 a 28, 29, 30, 32, 33 a 37 respectivamente;
- Se han adicionado las nuevas reivindicaciones 2-5, 8 y 17-21 las cuales encuentran sustento en las páginas 3, 52, 58, 67, 68, 69, 74, 146 y 147.

Así las cosas, las reivindicaciones que aquí se anexan son totalmente concisas y claras.

ii) Primero, consideramos pertinente resaltar que tal y como se mencionó en el numeral 2(i) del presente memorial, el Capítulo Reivindicatorio fue modificado de manera tal que ahora reivindica anticuerpos biespecíficos que se unen a CD3 y CD20 de forma clara y concisa.

En ese sentido, me permito resaltar que el presente pliego reivindicatorio define una única reivindicación independiente dirigida a un anticuerpo biespecífico definido por

las estructuras de un brazo anti-CD3 y un brazo anti-CD20, mediante la especificación de las secuencias de sus seis regiones hipervariables (HVRs) de cada uno de sus brazos. En específico, se define que el dominio de unión anti-CD3 se caracteriza por los HVRs de cadena pesada de SEQ ID NOs: 1 – 3 y los HVRs de cadena ligera de SEQ ID NOs: 4 – 6, los cuales corresponden al clon de anticuerpo 40G5c, dicho anticuerpo se encuentra ampliamente definido y divulgado a lo largo del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud. Así, es claro que el anticuerpo biespecífico que aquí se reclama es completamente conciso y se encuentra totalmente sustentado en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, en consecuencia, la reivindicación 1 y sus dependientes son claras.

Adicionalmente, si una persona medianamente versada en la materia deseara conocer con más detalle la estructura del anticuerpo que aquí se reclama, en la figura 51 de la presente solicitud se encontraría la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada y la cadena ligera (VH y VL) del anticuerpo (SEQ ID NOs: 184 y 185):

Figura 51



Por lo anterior, es evidente que la definición del anticuerpo de la reivindicación 1 es clara.

Adicionalmente, me permito señalar que, teniendo en cuenta la sugerencia del Examinador, se revisó todo el pliego reivindicatorio, con el fin de corregir cualquier error tipográfico en la traducción de inglés a español y, en consecuencia, el pliego reivindicatorio aquí presentado se encuentra en su totalidad correctamente traducido al español.

Por otra parte, me permito señalar que, en el presente pliego reivindicatorio no se incluyó ninguna definición mediante las características de unión del anticuerpo que aquí se reclama, en su lugar, como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones

definen las secuencias de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, de manera que se especifican las características técnicas estructurales de este. Adicionalmente, me permito indicar que las secuencias SEQ ID NOs: 181, 182 y 183 no fueron incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial..

Adicionalmente, me permito resaltar que, las actuales reivindicaciones 2 y 3 definen las secuencias de aminoácidos de las regiones variables del dominio de unión anti-CD3 con un 95% y 100% de identidad de secuencia, respectivamente, de manera que, la secuencia de aminoácidos de los HVRs y las regiones variables del dominio de unión anti-CD3 se encuentran definidas de forma concreta en las presentes reivindicaciones 1 – 3.

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 26 – 28 (ahora nueva reivindicación 13), puesto que, es evidente que esta reivindicación define las mutaciones específicas que se realizan sobre la región Fc. De manera más concreta, me permito resaltar que dichas mutaciones se encuentran definidas adecuadamente en esta reivindicación porque se especifican las posiciones particulares de los aminoácidos dentro de la región Fc, es decir, las posiciones de aminoácidos N297, L234, L235 y/o D265. En este sentido, es claro que un persona con conocimientos en la materia reconocería que el alcance de la nueva reivindicación 13 está delimitado por el número discreto de sustituciones disponibles como mutaciones en el sitio de glicosilación en estas posiciones y, en consecuencia, no se requiere la definición exacta de cada una de las posibles mutaciones sobre estos sitios específicos.

Por otra parte, de manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la antigua reivindicación 34 (ahora nueva reivindicación 23), puesto que, contrario a las afirmaciones del Examinador, en dicha reivindicación se especifica que el vector reclamado incluye la secuencia de ácido nucleico aislado de la antigua reivindicación 33 (ahora nueva reivindicación 22), lo que significa que, para una persona versada en la materia, es evidente que dicho vector está claramente definido mediante una secuencia nucleótida específica.

Adicionalmente, me permito señalar que la antigua reivindicación 35 (nueva reivindicación 24) especifica que la célula hospedera es una “célula huésped cultivada” y, por lo tanto, no se debería entender como una célula huésped que es parte de un organismo completo. En consecuencia, es relevante mencionar que dicha reivindicación es completamente clara para cualquier persona normalmente versada en la materia, quien, además basado en la divulgación de la presente solicitud, entendería el alcance de la definición de dicha célula huésped, puesto que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud define que:

“Los términos “célula huésped”, “línea celular huésped” y “cultivo celular huésped” se utilizan de manera intercambiable y hacen referencia a las células en las cuales se ha introducido ácido nucléico exógeno, incluida la progenie de dichas células. Las células huésped incluyen a “transformantes” y “células transformadas”, que incluyen a la célula transformada principal y a la progenie derivada de allí sin

importar la cantidad de pasajes. Es posible que la progenie no sea completamente idéntica en cuanto al contenido de ácido nucléico con respecto a una célula progenitora, sino que puede contener mutaciones. Una progenie mutante que tiene la misma función o actividad biológica que la cribada o seleccionada en la célula transformada originalmente se incluye en el presente.”.

(Página 160).

Finalmente, de manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la antigua reivindicación 36 (ahora nueva reivindicación 25), puesto que, contrario a las afirmaciones del Examinador, dicha reivindicación define las características técnicas esenciales del método allí reclamado, teniendo en cuenta que indica que se debe cultivar la célula hésped en la que se produce el anticuerpo de la presente invención. Es claro que dicha definición permite entender la manera en que se lleva a cabo el método reclamado, teniendo en cuenta que, una persona normalmente versada en la materia, estaría en la capacidad de llevar a cabo dicho método, basándose en las condiciones y técnicas conocidas ampliamente hasta la fecha en el campo técnico de la invención. Por lo tanto, es evidente que no se requiere que dichas condiciones sean definidas en las reivindicaciones como características técnicas esenciales del método.

Por lo anterior, de manera respetuosa, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple a cabalidad con los lineamientos dispuestos en el Artículo 30 de la Decisión 486. En este sentido, de manera respetuosa solicito que las objeciones en cuanto a la claridad de las reivindicaciones sean retiradas.

3. Unidad de invención

A este respecto, me permito indicar que, tal y como se mencionó en el numeral 2 del presente memorial el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que ahora hace referencia al grupo inventivo 1 de acuerdo con el análisis realizado en el Examen de Fondo No. 3117.

Específicamente, me permito señalar que las reivindicaciones modificadas comparten un único concepto inventivo que corresponde a la estructura del anticuerpo biespecífico mejorado y reclamado en la presente solicitud. En este sentido, de manera atenta solicito que cualquier objeción en cuanto a la unidad de invención de esta solicitud sea retirada.

4. Nivel inventivo

Reivindicación 1 en vista de los documentos D1 y D2 o D1 y D4

Primero, es importante aclarar que, como se ha mencionado a lo largo de este memorial, la nueva reivindicación 1, de la que dependen todas las demás reivindicaciones aquí presentadas, se dirige a un anticuerpo biespecífico que se encuentra definido mediante todas las secuencias de las seis regiones hipervariables (HVRs) de sus dos brazos. En este sentido, es pertinente aclarar que, la presente reivindicación 1 especifica las seis secuencias HVR del dominio de unión anti-CD20, que corresponde al clon de anticuerpo

2H7v16 y las secuencias HVR del dominio de unión anti-CD3, que corresponde al clon de anticuerpo 40G5c divulgados en la presente solicitud.

Teniendo claro lo anterior, me permito señalar que, el brazo CD3 del clon de anticuerpo 40G5c corresponde a un dominio de unión de **baja afinidad**, que tiene una constante de disociación de aproximadamente 51 nM, como se observa en la figura 24.

Número de muestra	TDBs				Fabs		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	KD (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
40G5c (E. coli)	3.58E+05	0.0256	7.15E-08	71.5	4.01E+05	0.02533	63.2
40G5c (CHO)	5.97E+05	0.03069	5.15E-08	51.5			
sp34.v52	6.09E+05	0.00535	8.78E-09	8.8			
38E4v1	4.03E+06	0.00515	1.28E-09	1.3	6.06E+06	0.005074	0.8
38E4v2	2.11E+06	0.00513	2.43E-09	2.4	2.29E+06	0.003586	1.6
38E4v3	4.98E+06	0.01599	3.21E-09	3.2	4.11E+06	0.014	3.4
38E4v4	7.21E+05	0.0984	1.37E-07	136.5	3.25E+05	0.003361	10.3
38E4v5	3.22E+06	0.05154	1.60E-08	16.0	2.05E+06	0.02246	11.0
38E4v6	2.34E+04	0.8784	3.76E-05	37600.0	51140	0.001749	34.2
38E4v7	1.14E+06	0.2897	2.54E-07	254.2	2.83E+05	0.02464	87.0
38E4v8	1.13E+04	0.04426	3.93E-06	3933.0	1.12E+06	0.2018	179.5
38E4v9	1.59E+04	1.018	6.42E-05	64210.0	72610	0.0166	228.6

Figura 24.

Por lo tanto, contrario a las afirmaciones del Examinador, **sí** existe una evidencia de ventaja técnica asociada al diseño del anticuerpo biespecífico de la presente invención, puesto que, los inventores han descubierto que la combinación de esta baja afinidad del brazo CD3 40G5c con un brazo CD20 2H7v16 resulta en un anticuerpo biespecífico que activa de manera potencial las células T y mata las células B objetivo mientras que mantiene un perfil de toxicidad aceptable, como se observa en el ejemplo 2 de lasolicitud PCT, página 337, líneas 11 – 21 y en las figuras 47 – 49 de la presente solicitud:

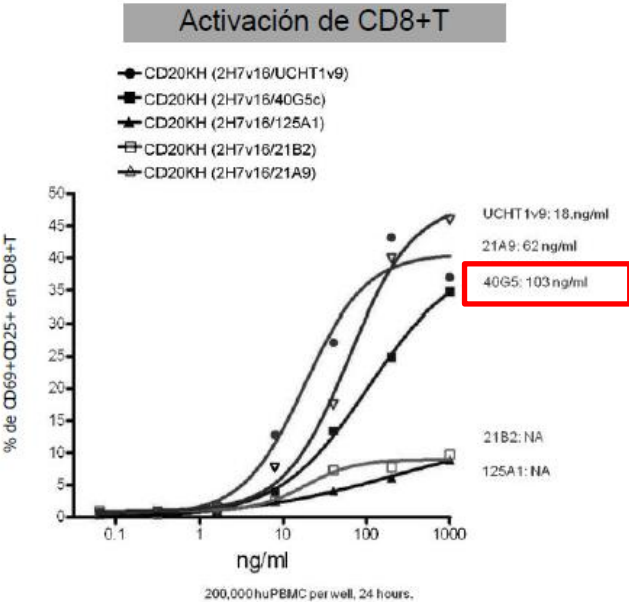


Figura 47.

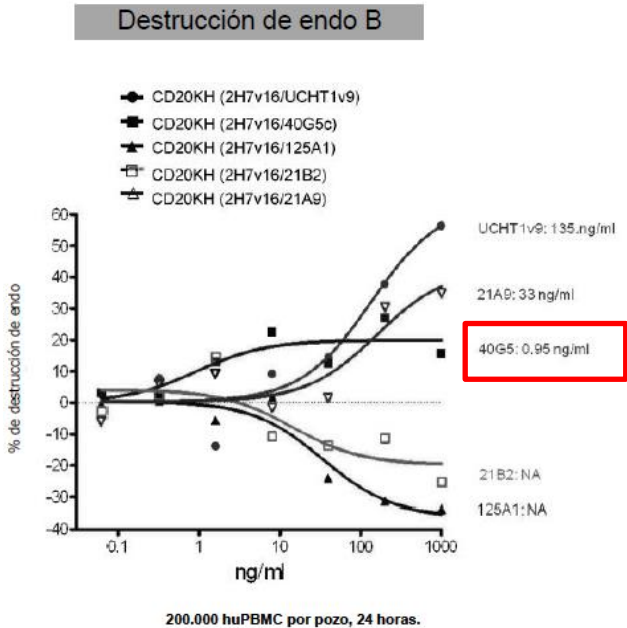


Figura 48.

2H7v16	SP34v52	K&H	alto
2H7v16	40G5c	K&H	alto
2H7v16	38E4c, 38E4V1-V9	K&H	alto
2H7v16	21B2	K&H	muy bajo
2H7v16	125A1	K&H	muy bajo
2H7v16	21A9	K&H	alto

Figura 49.

Adicionalmente, me permito resaltar que se define un anticuerpo específico que se caracteriza por tener un brazo CD20 2H7v16 emparejado con el brazo CD3 UCHT1v9 de alta afinidad, el cual se une a CD3 con una constante de disociación de aproximadamente 3 nM, como se evidencia en la figura 17.

Figura 17

Afinidad de unión monovalente

Anticuerpo	anti-CD20/2H7			anti-CD3/UCHT1		
	clon	v16	v114	v511	v9	vMI
KD (nM)		54	44	53	4.2	318

*unión Kd monovalente medida por Scatchard

Afinidad de unión bivalente

Anticuerpo	anti-CD20/2H7 w/UCHT1v9			anti-CD3/UCHT1 w/2H7v16		
	clon	v16	v114	v511	V1	vMI
KD (nM)		46	4.5	2.3	300	40

*unión Kd monovalente medida por Scatchard

Estos resultados son particularmente inesperados en vista de la guía general en el campo de los anticuerpos terapéuticos, puesto que deberían ser realizados para tener una afinidad de unión mayor alcanzable como definen Lippow *et al*¹ (documento anexo). Por lo tanto, es claro que una actividad potente y un perfil de toxicidad aceptable que resulta de la combinación particular de un brazo CD3 40G5c de baja afinidad con un brazo CD20 2H7v16 es un efecto técnico inesperado y ventajoso, que de ninguna manera podría ser derivable a la luz de las enseñanzas de los documentos citados.

En vista de lo anterior, es pertinente resaltar que el Examinador falla en concluir que la presente invención no implica actividad inventiva ya que no se evidencia un efecto técnico ventajoso o inesperado. Además, según el Artículo 18 de la Decisión 486/2000, *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un a persona versada en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*, por lo tanto, es claro que dicha persona con conocimientos en el campo técnico de la invención no podría derivar fácilmente los anticuerpos de la presente invención, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 o D1 y D4, con la expectativa de obtener el mismo efecto técnico logrado por los anticuerpos de esta solicitud. Sin embargo, de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, la presentación de un efecto técnico es considerada un indicio de nivel inventivo, por lo que, en concordancia con nuestros anteriores argumentos, es evidente que la presente solicitud cumple con dicho requerimiento.

Ahora bien, en el análisis de obviedad, consideramos pertinente resaltar que, el documento D1 se relaciona primordialmente con moléculas que se unen a CD3 que tienen reactividad cruzada entre CD3 humano y no humana, en contraste, en la presente solicitud se enseña o sugiere un anticuerpo biespecífico que tiene un brazo anti-CD20 2H7v16. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia con base en el documento D1 no habría reconocido el efecto técnico ventajoso conferido por emparejar un brazo CD3 de baja afinidad con un brazo CD20 2H7V16 y, ciertamente, no habría estado guiado a formar un anticuerpo biespecífico que tenga las secuencias HVRs particulares del brazo 40G5c emparejado con un brazo 2H7v16, teniendo en cuenta que el documento D1 no trata de anticuerpos biespecíficos y no es suficiente para que un versado en la materia se sienta motivado a producirlos.

Así entonces, se requeriría de algún otro documento que cubra estas deficiencias del documento D1. No obstante, contrario a las afirmaciones del Examinador, dichas deficiencias no se enseñan o se sugieren en los documentos D2 o D4, puesto que dichos documentos divulgan un anticuerpo UCHT1 con un dominio de unión anti-CD3 que tiene alta eficacia, como se evidencia en los ensayos *in vitro* del ejemplo 3:

“(...) los TDB dirigidos a 5 antígenos de células B diferentes, entra ellos, un TDB CD20 (TDB A: 2H7v16/UCHT1v9), eliminaron el 75% a 90% de las células B. El

¹ Lippow et al, *Nat. Biotechnol.* 2007, 25: 1171-1176

TDB CD20 también puede mediar en la eliminación de líneas de linfoma B adicionales con expresión del antígeno de superficie CD20 variable (...)".

(Ejemplo 3, página 1063).

Sin embargo, de acuerdo con dichos resultados y la divulgación de los documentos D2 y D4, el anticuerpo UCHT1v9 se une a CD3 con alta afinidad. Por lo tanto, los documentos D2 y D4 concuerdan con la guía general en el campo técnico, es decir, con la guía de utilizar un brazo anti-CD3 con alta afinidad al objetivo CD3, teniendo en cuenta que dichos documentos sugieren la alta afinidad de unión a CD3 para moléculas biespecíficas con actividad anti-CD20. Por lo tanto, es claro que dichos documentos no habrían llevado a un versado en la materia a obtener un anticuerpo biespecífico con un dominio de unión anti-CD3 de **baja afinidad** emparejado con un brazo CD20 2H7v16.

Por estas razones, es claro que el anticuerpo que aquí se reclama no habría podido ser derivado de manera obvia con base en los documentos D1 y D2 o D1 y D4 y, en consecuencia, la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes son inventivas en vista de los documentos citados.

Reivindicación 17 (ahora reivindicación 1) en vista de los documentos D3 y D2

Como se argumentó anteriormente, la combinación que la presente solicitud reclama de un brazo CD3 40G5c con un brazo 2H7v16 en el anticuerpo biespecífico, le confiere al anticuerpo una ventaja técnica inesperada de producir la activación potente de células T y la muerte de células B mientras que se mantiene un perfil de toxicidad aceptable. Razón por la que, de manera similar al caso del documento D1, si un versado en la materia estuviera buscando modificar el dominio de unión CD20 2H7v16 del documento D3 para producir un anticuerpo biespecífico que tiene un brazo CD3, el documento D2 no hubiera sido suficiente para que el versado en la materia produjera el anticuerpo que aquí se reclama mediante un brazo CD3 40G5c de baja afinidad, porque el documento D2 enseña anticuerpos CD3 de alta afinidad, como UCHT1v9.

Por lo tanto, es claro que la combinación de D2 y D3 no es suficiente para que, un versado en la materia, hasta la fecha de presentación de esta solicitud, hubiera estado motivado a modificar el anticuerpo definido en el documento D3 con un brazo CD3 de baja afinidad, por lo cual, dicha modificación no es obvia y las enseñanzas de dichos documentos no hubieran conducido a la producción del anticuerpo de la invención aquí reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que el Examinador, de manera equivocada, realizó un examen en retrospectiva o "*hindsight*", el cual no es el adecuado de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, ya que debido al análisis poco objetivo de los documentos citados, , erróneamente se desvirtúa el nivel inventivo de la presente invención, de tal manera que afirma que llegar a un anticuerpo biespecífico es sencillo sin tener en cuenta que el arte previo no menciona la manera de llegar a este.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Lippow *et al*, *Nat. Biotechnol.* 2007, 25.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41