

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Señor(a)
XENCOR INC.
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

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/US2015/062772				
Fecha de Presentación Internacional	25 de noviembre de 2015				

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	NC2017/0005388	26 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005388	26 de mayo de 2017
	NC2017/0005388	12 de octubre de 2017
	NC2018/0001038	06 de agosto de 2018
Dibujos:	NC2017/0005388	26 de mayo de 2017
Oposición:	NC2018/0001038	Laboratorios Legrand S.A. 31 de enero de 2018

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Respuesta del Solicitante:	NC2018/0001038	06 de agosto de 2018
Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/084,908 Fecha: 26 de noviembre de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/085,027 Fecha: 26 de noviembre de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/085,106 Fecha: 26 de noviembre de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/085,117 Fecha: 26 de noviembre de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/159,111 Fecha: 8 de mayo de 2015 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/251,005 Fecha: 4 de noviembre de 2015 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/250,971 Fecha: 4 de noviembre de 2015	

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones bajo el radicado N° NC2018/0001038 del 06 de agosto de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2018/0001038 del 06 de agosto de 2018).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A ANTÍGENOS TUMORALES” (Rad. N° NC2018/0001038 del 06 de agosto de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos biespecíficos que no presenten obstáculos biofísicos o farmacocinéticos como la activación inespecífica y la toxicidad por acoplamiento a antígenos co-diana en ausencia del antígeno diana primario.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo heterodimérico que comprende: a) un dominio de unión a CD3; b) un dominio de unión a CD20; c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc; en donde dicho dominio de unión CD20 comprende un dominio pesado variable (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428; y en donde dicho dominio de unión CD3 comprende un VH que comprende una VHCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 y 47, una VHCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 y 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG y RIRSKANNYATAYADSVKG, una VHCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 y 49 HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY, HGNFGDNYVSWFAY, HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY, HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY, HGNFGDQYVSWFDY, y HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una VLCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 y 51, una VLCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 7, 16, 25, 34, 43 y 52, y una VLCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 17, 26, 35, 44 y 53.

Página 3 de 17

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/00, C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/46.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es general y no refiere el antígeno tumoral CD20 al cual están dirigidos los anticuerpos heterodiméricos reivindicados, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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

1. Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refiere a un anticuerpo heterodimérico biespecífico de unión a CD3 y CD20 mediante opciones para cada uno de sus doce CDR's de unión a los antígenos que comprenden hasta 18 posibles secuencias de cuyas combinaciones resulta una innumerable cantidad de estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud, sin embargo en el capítulo descriptivo solo se evidencian ensayos funcionales para un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y a CD38 con las secuencias incluidas en las Figuras 39 a 43 (Pág. 109), en tanto que las únicas combinaciones soportadas de secuencias de CDR's para un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y CD20 se ilustran en la Figura 106. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas soportadas, esto se logra refiriendo cada uno de los anticuerpos reivindicados mediante la combinación precisa de secuencias de aminoácidos de sus doce CDR's la cual para el caso de los anticuerpos de unión a CD3 y CD20 está correctamente definida en la reivindicación 5.
2. La reivindicación 2 no es clara, ni concisa y presenta errores de dependencia ya que se refiere a un anticuerpo heterodimérico biespecífico que comprende dos dominios de unión, sin definir estructuralmente el dominio de unión a CD3, por lo que se refiere a una generalidad de anticuerpos que comprendan dicho formato y cualquier dominio de unión a CD3 todos los cuales no han sido explorados en la solicitud, ya que no se incluyen dichas secuencias del dominio de unión a CD3 como si se presentan en la reivindicación 1, se considera que

Página 4 de 17

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

la reivindicación 2 presenta errores de dependencia ya que en realidad se refiere a una reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante señalar las secuencias específicas del dominio de unión a CD3 que se consideran fundamentales para establecer la estructura de la molécula reclamada.

3. Las reivindicaciones 3, 8, 19 y 21 no son concisas y presentan errores de dependencia, ya que se refieren al anticuerpo de las reivindicaciones independientes, sin embargo comprenden regiones variables o dominios scFv que no contienen ninguna de las opciones mencionadas en la Reivindicación 1 para el CDR3 del primer monómero o para el CDR1 de la región VH de unión CD20, por lo que en realidad se refieren a modalidades que comprenden diferentes CDR's y por lo tanto no pueden considerarse dentro de enmarcado en las reivindicaciones independientes. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las moléculas exploradas, en cualquier caso revisando que la dependencia de las reivindicaciones coincida y no se incluyan moléculas con características técnicas diferentes a las enunciadas previamente.
4. Las reivindicaciones 13 a 15, 20, 22 y 23 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que refieren a elementos de la descripción mediante las referencias "Figura 31", "Figura 30", "Figura 29", "Figura 33" o "Figuras 2-7 y 67 a 68" en lugar de incluir las mutaciones específicas por su posición y el aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia o las secuencias específicas de las moléculas referidas. Se sugiere al solicitante sustituir los elementos de la descripción por los datos específicos consignados en las figuras a las que refiere.
5. Las reivindicaciones 12 a 19 no son concisas ya que se refieren a múltiples combinaciones de mutaciones en los dominios Fc del anticuerpo reivindicado para todas las cuales no existe evidencia de su inclusión en el contexto de las secuencias del anticuerpo reclamado por la solicitante. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las regiones Fc variantes soportadas

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

(o reproducirla), ya que se reivindican anticuerpos de unión a CD3/CD20, sin embargo las pruebas técnicas suministradas se refieren al efecto en la citotoxicidad de células T redirigidas de anticuerpos anti-CD3/CD38, los cuales comprenden las secuencias esquematizadas en las Figuras 39 a 43, en tanto que los dibujos refieren estructuras de anticuerpos anti-TTA/CD3, por lo que las reivindicaciones se refieren a anticuerpos que no presentan algún soporte funcional de su bioactividad y que no pueden correlacionarse con las pruebas técnicas presentadas. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Dice la opositora que esta solicitud carece de concisión, claridad y sustento ya que a pesar de contar con 33 reivindicaciones no se definen las características técnicas del anticuerpo heterodimérico ya que no se definen las secuencias de los ítem (a) y (c), no se divulgan las composiciones, los vectores, las células y los métodos para preparar el anticuerpo, en tanto que se define el anticuerpo a partir de funcionalidades, pese a que se incluyen las secuencias de los CDR's, en donde las definiciones funcionales impiden identificar todas las variantes que cumplan con dicho requisito, lo que resulta en una cobertura a una cantidad no determinada de moléculas o una extrapolación irracional de la materia ejemplificada sin anexar argumentación técnica que pruebe que todos los desarrollos reclamados presenten el mismo efecto técnico.

Menciona el opositor que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención ya que se refiere a anticuerpos que incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función, incluyendo categorías desligadas entre sí de las características esenciales, así como una cantidad no determinada de posibles invenciones.

Argumenta el opositor que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo, sustentando su argumento el documento WO2014/145806 (Fecha de Publicación: 18 de septiembre de 2014) que divulga anticuerpos heterodiméricos que comprenden regiones scFV anti-CD3 ligados al c-terminal de la cadena pesada de otro anticuerpo que se une a un antígeno TAA y que contiene una región Fc, en donde también se señalan anticuerpos anti-CD3 humanizados que comprenden otro dominio de unión anti-CD20 (Párr. [00194] y Ej. 9). Además, sostiene el opositor en cuanto a la definición de los CDRs que dicha diferencia no representa un salto sorprendente en el estado

Página 6 de 17

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

de la técnica ya que es conocido que dichas secuencias pueden modificarse o variar dependiendo de la optimización, actividad, inmunogenicidad y afinidad.

A continuación se refiere el solicitante al documento: US 2014/302064 (Fecha de Publicación 09 de octubre de 2014) que se refiere a variantes biespecíficas de anticuerpos diseñados del anticuerpo anti-CD20 sobre secuencias variables anti-CD3 optimizadas, así como a ácidos nucleicos, vectores y a células, composiciones farmacéuticos y sus usos médicos; en donde, de manera particular, se menciona como modalidad preferida un heterodímero anti-CD3/ anti-CD20 (Párr. [0166] y Párr. [0171]).

Sostiene el opositor que es usual para todos los autores diseñar anticuerpos que se unan a dos antígenos y por lo tanto los anticuerpos de acuerdo a lo sugerido en US2014302064 no cumplen con el requisito que nivel inventivo.

Finalmente, se refiere el opositor al documento WO2014/110601 (Fecha de Publicación 17 de junio de 2014) que describe nuevas composiciones de inmunoglobulina con fines terapéuticos, en donde, una modalidad particular divulga anticuerpos humanizados anti-CD3 que comprenden las CDR's que se unen a CD3 y a CD20 de la solicitud en trámite (Pág. 54), por lo que considera el opositor que la idea de proveer un anticuerpo heterodimérico con un dominio de unión a CD3 y un dominio de unión a CD20 era anticipada en esta anterioridad.

Concluye el opositor que dado que las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite corresponden con la misma materia técnica determinada por los tres documentos del estado de la técnica no puede atribuirse novedad, al no identificarse características esenciales adicionales, así mismo, concluye el opositor que ya que el anticuerpo heterodimérico en su actividad y estructura no exhibe ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar nivel inventivo sobre los documentos incluidos, un técnico medio en la materia habría derivado fácilmente las modalidades particulares de la solicitud bajo una selección de las características técnicas sugeridas por los documentos y los conocimientos propios para llegar al objeto reclamado.

Respuestas del Solicitante

Frente a la oposición presentada, en primer lugar la solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado y adjunta adicionalmente, figuras modificadas, los números

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

de las SEQ ID NO, de las secuencias divulgadas previamente a manera de corrección de errores tipográficos presentados en fase nacional e internacional.

Con relaciona las objeciones del opositor relativas a la falta de claridad concisión y sustento, el solicitante se refiere a la modificación de la reivindicación 1 que define estructuralmente el anticuerpo heterodimérico incluyendo los CDR de los dominios de unión a CD3 y CD20 por lo que considera que la invención se encuentra estructuralmente definida mediante sus características esenciales, también resalta que el inventor tiene derecho a reclamar la protección para la totalidad del concepto inventivo, por lo que no debe limitarse el alcance mediante la inclusión de características no esenciales como las secuencias de los dominios Fc y se refiere al ejemplo 2 que proporciona soporte para el anti CD3XCD20.

Con respecto a los argumentos del opositor relativos a la carencia de unidad de invención, el solicitante menciona que las reivindicaciones 9 a 12, que se encontraban dirigidas a anticuerpos anti-CD3XCD123 fueron eliminadas y por lo tanto considera superada la objeción al respecto, de hecho se refiere a la presentación de una solicitud divisional dirigida a dichos anticuerpos.

Frente a las anterioridades WO2014/145806, US2014/302064, y WO2014/110601, el solicitante señala que la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo heterodimérico ant-CD3XCD20 con secuencias particulares en sus CDRs de unión, lo cual es opuesto a lo mencionado en los documentos WO2014/145806, y WO2014/110601 que tienen como objeto anticuerpos heterodiméricos que comprenden una scFv anti CD3 unida al extremo de una cadena pesada que se une a TAA, por lo que se refieren a anticuerpos estructuralmente diferentes que no divulgan las CDR's particulares de ninguno de los dominios de unión a CD3 o CD20 de la reivindicación 1.

Sostiene el solicitante que los anticuerpos enseñados en WO2014/145806 no se unen a CD3 y CD20 ya que el ejemplo 9, solo se refiere a estudios de estabilidad y comportamiento de scFvs anti-CD3 y anti-CD19.

Menciona el solicitante que aunque el documento US2014/302064 enseñe scFvs anti-CD3 que se puedan unir a diversos antígenos, incluyendo CD20, los anticuerpos descritos son estructuralmente diferentes a los reclamados en la solicitud.

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Finalmente argumenta el solicitante que el documento WO2014/110601 se refiere a anticuerpos heterodiméricos anti-CD3 que comprenden otro tipo de dominios de unión tales como dominios anti-CD19 cuyas secuencias no corresponden a aquellas de los anticuerpos anti-CD3XCD20 de la reivindicación 1.

Concluye el solicitante que a la luz de las enseñanzas de las anterioridades trasladadas en la oposición la materia reclamada difiere y no puede anticiparse la estructura o los efectos sorprendentes que se revelan a partir de este arte previo, por lo que debe reconocerse el nivel inventivo.

Respuesta del Examinador Técnico

Con relación al capítulo reivindicatorio modificado presentado por la solicitante bajo el radicado N° NC2018/0001038 del 06 de agosto de 2018, esta oficina considera que este cumple con los requisitos del art. 34 de la Decisión 486, por lo que se acepta dicha modificación.

En lo referente a los argumentos expuestos por la sociedad opositora con relación a la falta de claridad, concisión y sustento de la solicitud, esta oficina considera que pese a la modificación a las reivindicaciones, persisten requerimientos de concisión y sustento para la reivindicación 1, toda vez que se refiere a un anticuerpo heterodimérico biespecífico de unión a CD3 y CD20 mediante opciones para cada uno de sus doce CDR's de unión a los antígenos que comprenden hasta 18 posibles secuencias de cuyas combinaciones resultan en una innumerable cantidad de estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud; es importante resaltar que en el capítulo descriptivo solo se evidencian ensayos funcionales para un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y a CD38 con las secuencias incluidas en las Figuras 39 a 43 (Pág. 109).

Con relación al argumento del opositor relativo a la falta de unidad de invención de la presente solicitud, esta oficina considera que la solicitud cumple con el requisito de unidad de invención porque se reivindican anticuerpos de unión a CD3 y CD20 con estructuras particulares. Sin embargo se llama la atención al solicitante en lo relativo a las pruebas técnicas, ya que estas están dirigidas a la evaluación de anticuerpos diferentes anti-CD3xCD138, dichas moléculas no tienen relación con los anticuerpos reivindicados, por lo que corresponden a invenciones diferentes.

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

En lo concerniente a la falta de novedad y nivel inventivo argumentada por el opositor sustentada en los documentos:

- WO2014145806 que divulga anticuerpos heterodiméricos que comprenden un primer monómero que comprenden una primera cadena pesada y un dominio constante Fc que se une a un primer antígeno y un segundo monómero que comprende una segunda región constante Fc y un segundo dominio de unión a un segundo antígeno (resumen),
- US20140302064 que enseña secuencias de regiones variables optimizadas anti-CD3 para su uso en una variedad de formatos biespecíficos incluyendo aquellas que utilizan componentes scFcv (Resumen), y
- WO2014110601 que menciona proteínas heterodiméricos de anticuerpo, composiciones que se unen a dos antígenos enlazados de manera monovalente con propósitos terapéuticos (Resumen)

Se concluye que pese a que las anterioridades trasladadas en la oposición se refieren a anticuerpos biespecíficos con regiones Fc heterodiméricas, únicamente el documento WO2014110601 enseña modalidades específicas de anticuerpos de unión a CD3 que comprenden las mismas secuencias para sus seis CDR's de unión al antígeno de los anticuerpos reivindicados en la solicitud, y sugiere su conjugación con cualquier otro antígeno tumoral como el antígeno CD20, por lo que este documento es relevante para afectar el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, y se considerará el documento US20140288275 que pertenece a la misma familia, dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 26 de noviembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20140288275	"Novel heterodimeric proteins"	25/Septiembre/2014
D2	US20140161790	"Engineered immunoglobulins with extended in vivo half-life"	12/Junio/2014

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

El documento D1¹ divulga anticuerpos heterodiméricos y composiciones que los comprenden en donde los anticuerpos se unen a dos antígenos de manera monovalente y en donde las inmunoglobulinas comprenden regiones Fc heterodiméricas (Párr. [0003]).

El documento D2² divulga inmunoglobulinas con vida media superior y composiciones que las comprenden, así como sus aplicaciones con propósitos terapéuticos (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo heterodimérico que comprende: a) un dominio de unión a CD3; b) un dominio de unión a CD20; c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc; en donde dicho dominio de unión CD20 comprende (...)*” (Radicado N° NC2018/0001038 del 06 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo heterodimérico que comprende:	Un anticuerpo heterodimérico que comprende: (Pág. 36, Rev. 96)	Un anticuerpo que comprende: (Pág. 18, Fig. 9)
a) un dominio de unión a CD3; que comprende una VHCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 y 47, una VHCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 y 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG y RIRSKANNYATAYADSVKG, una VHCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 y 49 HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY,	Una primera cadena pesada que comprende una region de cadena simple Fv (scFv) que se une a CD3 comprendiendo un vhCDR1 T-Y-A-M-Xaa1, donde Xaa1 es N, S o H (SEQ ID NO:435), una vhCDR2 R-I-R-S-K-Xaa1-N-Xaa2-Y-A-T-Xaa3-Y-Y-A-Xaa4-S-V-K-G, donde Xaa1 es Y o A, Xaa2 es N o 5, Xaa3 es Y o A and Xaa4 es D o A (SEQ ID NO:436), una vhCDR3 H-G-N-F-G-Xaa1-S-Y-V-S-W-F-Xaa2-Y, donde Xaa1 es N, D o Q	No se menciona

1 <https://patents.google.com/patent/US20140288275A1/en?q=US+2014%2f0288275+>

2 <https://patents.google.com/patent/US20140161790A1/en?q=US+2014%2f0161790+>

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

HGNFGDNYVSWFAY, HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY, HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY, HGNFGDQYVSWFDY, y HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una VLCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 y 51, una VLCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 7, 16, 25, 34, 43 y 52, y una VLCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 17, 26, 35, 44 y 53.	y Xaa2 es A o D (SEQ ID NO:437), una vLCDR1 Xaa1-S-S-T-G-A-V-T- Xaa2-Xaa3-Xaa4-Y-A-N, donde Xaa1 es G, R o K, Xaa2 es T o S, Xaa3 es S o G y Xaa4 es N o H, (SEQ ID NO:438), una vLCDR2 Xaa1-T-N-Xaa2-R-A-Xaa3, donde Xaa1 es G o D, Xaa2 es K o N, y Xaa3 es P o S (SEQ ID NO:439) y una vLCDR3 Xaa1-L-W-Y-S-N- Xaa2-W-V, donde Xaa1 es A o L y Xaa2 es L o H (SEQ ID NO:440); (Pág. 36, Rev. 96; Fig. 6I, Pág. 2, Párr. [0016])	
b) un dominio de unión a CD20; (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428; y	Una segunda cadena pesada que comprende: i) una primera región variable de cadena pesada y una primera región variable de cadena ligera (Pág. 36, Rev. 96); que puede tener como blanco cualquier antígeno como por ejemplo CD20 (Pág. 19, Párr. [0187])y	Un dominio anti-CD20 H1/L1 C2B8 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO 112 con un CDR1 SEQ ID NO: 102, un CDR2 SEQ ID NO: 113 y un CDR3 SEQ ID NO: 107 y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 114 con un CDR1 SEQ ID NO: 109, un CDR2 SEQ ID NO: 110 y un CDR3 SEQ ID NO: 111 (Pág. 18, Fig. 9)
c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc.	i) un primer dominio Fc unido al primera cadena pesada y ii) un segundo dominio Fc de la segunda cadena pesada en donde dichos dominios Fc son diferentes (Pág. 36, Rev. 96)	Y un dominio Fc con al menos una modificación seleccionada del grupo 252Y, 254T, 256E, 259I, 308F, 428L, y 434S, (Pág. 1, Párr. [0008])

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo heterodimérico que comprende: una primera cadena pesada que comprende:

Página 12 de 17

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

- una región de cadena simple Fv (scFv) que se une a CD3 comprendiendo un vhCDR1 (T-Y-A-M-Xaa1), donde Xaa1 es N, S o H (SEQ ID NO:435), una vhCDR2 (R-I-R-S-K-Xaa1-N-Xaa2-Y-A-T-Xaa3-Y-Y-A-Xaa4-S-V-K-G), donde Xaa1 es Y o A, Xaa2 es N o 5, Xaa3 es Y o A and Xaa4 es D o A (SEQ ID NO:436), una vhCDR3 (H-G-N-F-G-Xaa1-S-Y-V-S-W-F-Xaa2-Y), donde Xaa1 es N, D o Q y Xaa2 es A o D (SEQ ID NO:437), una vLCDR1 (Xaa1-S-S-T-G-A-V-T-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Y-A-N), donde Xaa1 es G, R o K, Xaa2 es T o S, Xaa3 es S o G y Xaa4 es N o H, (SEQ ID NO:438), una vLCDR2 (Xaa1-T-N-Xaa2-R-A-Xaa3), donde Xaa1 es G o D, Xaa2 es K o N, y Xaa3 es P o S (SEQ ID NO:439) y una vLCDR3 (Xaa1-L-W-Y-S-N-Xaa2-W-V), donde Xaa1 es A o L y Xaa2 es L o H (SEQ ID NO:440); (Pág. 36, Rev. 96),
- una segunda cadena pesada que comprende: i) una primera región variable de cadena pesada y una primera región variable de cadena ligera (Pág. 36, Rev. 96); que puede tener como blanco cualquier antígeno como por ejemplo CD20 (Pág. 19, Párr. [0187]) y
- un primer dominio Fc unido al primera cadena pesada y ii) un segundo dominio Fc de la segunda cadena pesada en donde dichos dominios Fc son diferentes (Pág. 36, Rev. 96).

Los seis CDR's del dominio de unión scFv a CD3 del anticuerpos biespecífico heterodimérico del documento D1, son 100% idénticos a los seis CDR's del dominio de unión a CD3 del anticuerpo de la solicitud, como se evidencia en las Figuras 1 y 2.

Adicionalmente el documento D1 menciona que uno de los dominios Fc comprende una o más variantes de ablación que pueden seleccionarse del grupo: G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G y E233P/L234V/L235A/G236del (Párr. [0034]), o una variante seleccionada de las Figuras 31 y 32 (Pág. 111-113), una composición farmacéutica que comprende los ácidos nucleicos o las secuencias de aminoácidos del anticuerpo, un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, una célula huésped que comprende el ácido nucleico y un método para elaborar la composición que comprende cultivar la célula huésped en condiciones que permitan la expresión del anticuerpo (Pág. 36, Rev. 83-91).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_1
US_2014_0288275_A1_245

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS TYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYAT
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS TYAMNWVRQAPGKGLEWVG RIRSKYNNYAT

Página 13 de 17



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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

```
*****
SEQ_ID_NO_1      YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGL
US_2014_0288275_A1_245 YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGL
*****

SEQ_ID_NO_1      VTVSS
US_2014_0288275_A1_245 VTVSS
*****
```

Figura 1: Alineamiento entre la región variable de cadena pesada del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 1 y la región variable de cadena pesada del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 245 del documento D1 donde se resaltan los CDR's de unión.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_5      QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGV
US_2014_0288275_A1_398 QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPKGKSPRGLIGGTNKRAPGV
*****

SEQ_ID_NO_5      PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL
US_2014_0288275_A1_398 PARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFSGGGTKLTVL
*****
```

Figura 2: Alineamiento entre la región variable de cadena ligera del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 5 y la región variable de cadena ligera del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 398 del documento D1 donde se resaltan los CDR's de unión.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de las solicitud comprende un dominio de unión a CD20 (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un anticuerpo heterodimérico anti-CD3 y CD20 con las secuencias suministradas ya que no se presenta ninguna prueba técnica con relación a los parámetros farmacocinéticos, bioactividad y eficacia de las moléculas anti-CD3 y CD20 reclamadas que permita determinar si existe una solución al problema técnica planteado. Es importante mencionar que las pruebas técnicas anexas se refieren a anticuerpos diferentes anti-CD3/CD38, por lo que las reivindicaciones se refieren a anticuerpos que no presentan algún soporte funcional y no pueden correlacionarse con las pruebas técnicas presentadas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo heterodimérico conocido en D1 para obtener un anticuerpo heterodimérico alternativo”.

Sin embargo, un anticuerpo anti-CD20 H1/L1 que comprende un dominio Fc con al menos una modificación seleccionada del grupo 252Y, 254T, 256E, 259I, 308F, 428L, o 434S (Pág. 1, Párr. [0008]), una región variable de cadena pesada SEQ ID NO 112 con un CDR1 SEQ ID NO: 102, un CDR2 SEQ ID NO: 113 y un CDR3 SEQ ID NO: 107 y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 114 con un CDR1 SEQ ID NO: 109, un CDR2 SEQ ID NO: 110 y un CDR3 SEQ ID NO: 111 (Pág. 18, Fig. 9) , en donde los seis CDR's de unión a CD20 del anticuerpo del documento D2 son 100% idénticos a los seis CDR's del dominio de unión a CD20 del anticuerpo de la solicitud, como se evidencia en las Figuras 3 y 4, ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña, como los anticuerpos pueden diseñarse en una variedad de estructuras dentro de las que se incluyen anticuerpos biespecíficos (Párr. [0062]).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_430      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY
US_2014_0161790_A1_112 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY
*****
SEQ_ID_NO_430      NQKFQGRVTITADKSIISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVS
US_2014_0161790_A1_112 NQKFQGRVTITADKSIISTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVS
*****
SEQ_ID_NO_430      S
US_2014_0161790_A1_112 S
*
```

Figura 3: Alineamiento entre la región variable de cadena pesada del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 430 y la región variable de cadena pesada del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 112 del documento D2 donde se resaltan los CDR's de unión.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_434      QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVR
US_2014_0161790_A1_114 QIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVR
*****
SEQ_ID_NO_434      FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIK
US_2014_0161790_A1_114 FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWTSNPPTFGGGTKVEIK
*****
```

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

Oficio N° 12480

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Figura 4: Alineamiento entre la región variable de cadena ligera del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 434 y la región variable de cadena ligera del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 114 del documento D2 donde se resaltan los CDR's de unión.

Es importante mencionar que el documento D1 ya se refiere a que el anticuerpo heterodimérico biespecífico unión a CD3 que puede tener como segundo blanco de unión cualquier antígeno como por ejemplo CD20 (Pág. 19, Párr. [0187]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las secuencias de aminoácidos para los seis CDR's de unión del anticuerpo anti-CD20 del documento D2 en un anticuerpo heterodimérico biespecífico anti-CD3 y CD-20 como el divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20140288275	1 a 28	Nivel Inventivo
D2	US20140161790	1 a 28	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 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

Página 16 de 17

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

Oficio N° **12480**

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES