

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

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

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/US2015/063902				
Fecha de Presentación Internacional	4 de diciembre 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	NC2017/0006740	5 de julio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006740	5 de julio de 2017
	NC2017/0006740	28 de noviembre de 2017
Dibujos:	NC2017/0006740	5 de julio de 2017
Secuencias:	NC2017/0006740	5 de julio de 2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/088,487 Fecha: 5 de diciembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

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

Oficio N° **14442**

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

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 e identificadas con el Radicado N° NC2017/0006740 del 28 de noviembre de 2017, 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

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 33 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0006740 del 28 de noviembre de 2017).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI-CD79B” (Rad. N° NC2017/0006740 del 28 de noviembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar anticuerpos biespecíficos capaces de unirse simultáneamente a antígenos expresados en la superficie de células citotóxicas y células tumorales, con el propósito de que la célula citotóxica ligada destruya la célula tumoral ligada, siendo útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos de células B o trastornos autoinmunitarios.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo anti-CD79b aislado, donde el anticuerpo comprende un dominio de unión CD79b que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR): a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; d) una

Página 2 de 10

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

HVR–L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; e) una HVR–L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y f) una HVR–L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, en donde dicho anti-CD79b es un anticuerpo biespecífico que comprende además un dominio de unión a CD3.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61K 47/48, A61K 39/395, A61P 35/02, A61P 35/00.

5. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención no es conciso porque no establece el alcance de la invención, el cual está relacionado con el desarrollo de anticuerpos biespecíficos dependientes de células T (TDB) que comprenden un primer dominio de unión a CD79b, y un segundo dominio de unión a CD3. Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones que considere necesarias.

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

1. La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción, ya que define un anticuerpo anti-CD79b aislado, en términos de que este comprende regiones determinantes de complementariedad CDR-H1 y CDR-H2 caracterizadas según las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 5 y 8, las cuales como se evidencia en el capítulo descriptivo y en el listado de secuencias (Pág. 135 - Radicado N° NC2017/0006740 del 5 de julio de 2017) presentan aminoácido variables “Xaa”, y el solicitante no presenta sustento que demuestre que cualquier aminoácido sustituido en las posiciones variables dentro de las CDRs, generen un efecto técnico relacionado con la especificidad y afinidad del sitio de unión por el antígeno CD79b. Se le aclara al 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 región determinante de complementariedad (CDR) en términos de aminoácidos variables “X”, ya que dicha definición no permite realizar una comparación estructural con el estado de la técnica. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente

Página 3 de 10

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante definir el anticuerpo 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. En este sentido el solicitante debe incorporar en la reivindicación independiente que la CDR-H1 caracterizada por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 5 TYX₁MN, comprende en la posición X₁ los aminoácidos W o Y, y que la CDR-H2 caracterizada por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 8 MIDPSDSETHYNQX₂FX₃X₄, comprende en la posición X₂ los aminoácidos M o K, en la posición X₃ los aminoácidos K o Q, y en la posición X₄ los aminoácidos D o G, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- La reivindicación 11 no es concisa ni presenta sustento en la descripción porque define un anticuerpo anti-CD79b en términos de que este comprende una mutación de sustitución en el residuo de aminoácido N297, L234, L235, y/o D265 de acuerdo con la numeración EU. En este sentido el solicitante no presenta sustento que demuestre que cualquier aminoácido sustituido en dichos residuos de aminoácidos genere un efecto técnico relacionado con la generación de una variante menos efectora e incapaz de iniciar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias, e indica el tipo de mutación puntual realizada, indicando los aminoácidos que han sido sustituidos e introducidos en dicha posición dentro de la región constante de cadena pesada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud prioridad: 5 de diciembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009099728	Anti-CD79b antibodies and immunoconjugates and methods of	13/08/2009

Página 4 de 10

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

		use	
D2	WO2012018687	Covalent diabodies and uses thereof	09/02/2012

El documento D1¹ divulga anticuerpos humanizados y conjugados contra CD79b útiles para el tratamiento de tumores hematopoyéticos en mamíferos (Abstract).

El documento D2² divulga moléculas de diacuerpos y sus usos en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos, incluidos trastornos inmunológicos, enfermedades infecciosas, intoxicación y cáncer (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo anti-CD79b aislado, donde el anticuerpo comprende un dominio de unión CD79b que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR): a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12”* (Radicado N° NC2017/0006740 del 28 de noviembre de 2017).

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

Características Esenciales	D1	D2
Un anticuerpo anti-CD79b aislado	Un anticuerpo anti-CD79b que comprende (Pág. 252, Rv. 1).	Anticuerpos anti-CD79b (Pág. 34, Párr. [0039] - Pág. 204, Párr. [0472]).
Una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; una HVR-H2 que	Una HVR-H1 que comprende la secuencia GYTFSSYWIE (SEQ ID NO: 134); una HVR-H2 que	Dominio de unión a CD79b de cadena pesada (VH) representado por la

1 <https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009099728A1&KC=A1&FT=D>

2 <https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2012018687A1&KC=A1&FT=D>

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9.	comprende la secuencia GEILPGGGDTNYNEIFKG (SEQ ID NO: 135); y una HVR-H3 que comprende la secuencia TRRVPVYFDY (SEQ ID NO: 136) (Pág. 252, Rv. 1).	secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227 (Pág. 211 y 212, Párr. [0507]).
Una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.	Una HVR-L1 que comprende la secuencia KASQSVYDYGDSFLN (SEQ ID NO: 131); una HVR-L2 que comprende la secuencia AASNLES (SEQ ID NO: 132); y una HVR-L3 que comprende la secuencia QQSNEEDPLT (SEC ID NO: 133) (Pág. 252, Rv. 1).	Dominio de unión a CD79b de cadena ligera (VL) representado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229 (Pág. 212, Párr. [0509]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo que se une a CD79b, en el que el anticuerpo comprende: (i) una HVR-L1 que comprende la secuencia KASQSVYDYGDSFLN (SEQ ID NO: 131); (ii) una HVR-L2 que comprende la secuencia AASNLES (SEQ ID NO: 132); (iii) una HVR-L3 que comprende la secuencia QQSNEEDPLT (SEQ ID NO: 133); (iv) una HVR-H1 que comprende la secuencia GYTFSSYWIE (SEC ID NO: 134); (v) una HVR-H2 que comprende la secuencia GEILPGGGDTNYNEIFKG (SEQ ID NO: 135); y (vi) una HVR-H3 que comprende la secuencia TRRVPVYFDY (SEC ID NO: 136) (Pág. 82, Párr. [0298]). También, se proporcionan inmunoconjugados, o conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), que comprenden un anticuerpo anti-CD79b conjugado con un agente citotóxico tal como un agente quimioterapéutico, un fármaco, un agente inhibidor del crecimiento, una toxina (de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de estos), o un isótopo radioactivo (Pág. 101, Párr. [0361 - 0362]). Adicionalmente, en algunas realizaciones se indica el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que combinan un primer brazo de unión a CD79b con un segundo brazo de unión a un antígeno que se expresa sobre la superficie de células T (por ejemplo, CD3) (Pág. 118, Párr. [0458]).

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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

Finalmente, el documento D1 divulga un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo anti-CD79b; 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 anti-CD79b; y los métodos de preparación de estos (Pág. 103, Párr. [0367] - [0370]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo anti-CD79b aislado divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-CD79b reclamado en la presente solicitud.

EL efecto técnico asociado a dicha diferencia consiste en que el anticuerpo anti-CD79b (CD79.A7. v14 humanizado) es capaz de unirse a una célula B (por ejemplo, una célula BJAB) con un valor EC_{50} de 46.8 ng/ml determinada por FACS (Clasificación celular activada por fluorescencia) (Pág. 131, ejemplo 1 – Fig. 3C).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el anticuerpo anti-CD79b aislado divulgado en el documento D1, para generar anticuerpos anti-CD79b capaces de inducir la muerte de células B, y que aumenten la función inmunitaria mediante la activación de células T en un sujeto que tiene un trastorno proliferativo de células B o un trastorno autoinmunitario.

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba anticuerpos anti-CD79b (Pág. 34, Párr. [0039] – Pág. 204, Párr. [0472]), en donde en realizaciones particulares se presenta el desarrollo de DARTs caracterizados por un dominio de unión a CD79b de cadena pesada (VH) representado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227, y un dominio de unión a CD79b de cadena ligera (VL) representado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229, las cuales evidencian respectivamente un 80 y 86% de identidad y 100% de cobertura con relación a las secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y 26 que constituyen respectivamente las regiones variables de cadena pesada (VH) y cadena ligera (VL) del anticuerpo anti-CD79b reclamado por el solicitante (Ver alineamientos) (Pág. 211 - 212, Párr. [0505-0510]). Adicionalmente, las regiones determinantes de complementariedad CDR-H1 y CDR-H2 comprendidas en el dominio de unión a CD79b de cadena pesada (VH) según la SEQ ID NO: 227, presentan respectivamente un 80 y 94% de identidad y 100% de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

cobertura con relación a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) y SEQ ID NO: 8 (CDR-H2) reclamadas por el solicitante; y las regiones determinantes de complementariedad CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 comprendidas en el dominio de unión a CD79b de cadena ligera (VL) según la SEQ ID NO: 229, presentan respectivamente un 94, 100 y 89% de identidad y 100% de cobertura con relación a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (CDR-L1), SEQ ID NO: 11 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 12 (CDR-L3) reclamadas por el solicitante (Ver alineamientos).

Cabe resaltar que el DART que contiene un dominio de unión al antígeno CD79b demuestra a partir de pruebas técnicas su efectividad para inducir la muerte de células B, siendo útil en el tratamiento de un sujeto que padece de un trastorno proliferativo de células B o un trastorno autoinmunitario (Pág. 211 - 212, Párr. [0505-0510] – Fig. 29).

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S25	-----E	1
D2_S227	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQGSNEDPYTFGQGTKLEIKGGSGGGGQ	120
	:	
	CDR-1 CDR-2	
SOLICITUD_S25	VQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYWMNWRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETHYN	61
D2_S227	VQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETHYN	180
	*** * ***: :*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****	
	CDR-3	
SOLICITUD_S25	QMFKDRATLTVDKSTSTAYLELSSLRSEDTAVYYCSRSLAFWGQGLVTVSS-----	113
D2_S227	QMFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAMGYWGQTSVTVSSVEPKSC	238
	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****	

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

	CDR-1 CDR-2	
SOLICITUD_S26	DVVMQTPTLSLPVTPGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQKPGQSPQSLIYLVSKLD	60
D2_S229	DVVMQTPTLSLVNIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQKPGQSPNRIYLVSKLD	60
	*****: * . *****:*****:*****:*****:*****:*****	
	CDR-3	
SOLICITUD_S26	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPQTFGQGTKVEIK-----	112
D2_S229	SGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCWQGTHTFPLTFGAGTKLELKGGSGGGG	120
	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****	



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

Oficio N° 14442

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría los dominios de unión de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) del anticuerpo anti-CD79b divulgados en el documento D2, y las enseñanzas para producir un anticuerpo que se une a CD79b capaz de inducir la muerte de células B, siendo útil en el tratamiento de un sujeto que padece de un trastorno proliferativo de células B o un trastorno autoinmunitario divulgadas 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 16, 28 a 33 no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo anti-CD79b de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicación afectada	Requisito que afecta
D1	WO2009099728	1 a 16, 28 a 33	Nivel inventivo
D2	WO2012018687	1 a 16, 28 a 33	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 solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo

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

Oficio N° **14442**

Ref. Expediente N° NC2017/0006740

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: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO