

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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
notificacionespatentes@lloredacamacho.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/EP2015/076739				
Fecha de Presentación Internacional	17 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:	NC2017/0003048	29 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0003048	29 de marzo de 2017
	NC2017/0003048	22 de junio de 2017
	NC2017/0003048	10 de julio de 2018
Dibujos:	NC2017/0003048	29 de marzo de 2017
Listado de secuencias:	NC2017/0003048	29 de marzo de 2017
Respuesta del solicitante:	NC2017/0003048	10 de julio de 2018
Prioridad(es):	EP Número: 14194147.6 Fecha: 20 de noviembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

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

Oficio N° **14980**

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

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 al capítulo reivindicatorio presentadas el 10 de julio 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

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. En el presente caso, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0003048 del 10 de julio de 2018).

Título de la solicitud: “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS T QUE SE UNEN A CD3 Y AL RECEPTOR 1 DE FOLATO (FOLR1)**” (Rad. NC2017/0003048 del 22 de junio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos biespecíficos para inmunoterapia dirigida mediada por células T.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y FolR1 que comprende (i) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD3, y que comprende

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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

la CDR1 de cadena pesada de SEC ID N°: 37, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID N°: 38, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID N°: 39, la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID N°: 33, y la CDR3 de la cadena ligera de SEC ID N°: 34; (ii) un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID N°: 227), en donde el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende la CDR1 de cadena pesada de SEC ID N°: 8, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID N°: 56, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID N°: 57, la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 59, la cadena ligera CDR2 de SEC ID N°: 60, y la cadena ligera CDR3 de SEC ID N°: 65, en donde la molécula de unión al antígeno biespecífico que activa las células T se une a un FolR1 humano y un FolR1 de mono cinomolgus y no a un FolR1 murino.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, C07K 16/46, A61K 39/395, A61P 35/00.

5. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 25 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que reclama un método para inducir la lisis de una célula diana FolR1⁺ que comprende poner en contacto una célula diana con la molécula de unión biespecífica, sin especificar si dicho método se realiza *in vivo* o *in vitro*, por lo cual el alcance de la reivindicación comprende un método de tratamiento.

6. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 14 no es clara porque utiliza varios enlazadores en su parte característica, lo cual no permite definir de forma inequívoca las características técnicas de la molécula biespecífica reclamada. La reivindicación menciona que el dominio Fc comprende “*al menos una sustitución de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc y/o la función efectora*” y posteriormente menciona que el dominio

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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

Fc comprende *“tres sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc activador y/o la función efectora, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G”*, por lo que no queda claro si la región Fc comprende una o las tres sustituciones mencionadas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

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: 20 de noviembre de 2014, y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2014/131694	“Bispecific T cell activating antigen binding molecules”	04/septiembre/2014

El documento D1¹ divulga moléculas de unión a antígeno biespecíficas para la activación de células T y su redireccionamiento a células diana específicas, así como los polinucleótidos que codifican dichas moléculas, vectores, células que comprenden tales polinucleótidos y métodos para producir y usar las moléculas de unión a antígeno (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D 486)

Novedad (Art 16 D 486)

La reivindicación 19 consiste en: *“Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 272”* (Radicado N° NC2017/0003048 del 10 de julio de 2018).

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

Características Esenciales	D1
----------------------------	----

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2014131694A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140904&DB=&locale=en_EP

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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende	Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende (Pág. 80, líneas 12 a 24)
la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 272	SEQ ID NO: 359 (Pág. 187) La SEQ ID NO: 359 comprende la SEQ ID NO: 272 reclamada en la solicitud (Ver alineamiento)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del polinucleótido de la reivindicación 19 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga un polinucleótido de SEQ ID NO: 359 que codifica la cadena ligera humanizada del dominio de unión a CD3 del anticuerpo CH2527 (Pág. 187), el cual presenta 100% de identidad con la SEQ ID NO: 272 reclamada en la solicitud, tal como se evidencia en el alineamiento de la Figura 1; por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

Figura 1 Alineamiento de la SEQ ID NO: 359 del documento D1 con la SEQ ID NO: 272 reclamada en la solicitud

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

W02016079076_272	-----CAG	3
W02014131694_359	ATGGGATGGAGCTGTATCATCTTCTTGGTAGCAACAGCTACCGGTGTGATTCTCAG	60

W02016079076_272	GCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCCTGACAGTGTCTCTGGCGGCACCGTGACCCTGACA	63
W02014131694_359	GCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCCTGACAGTGTCTCTGGCGGCACCGTGACCCTGACA	120

W02016079076_272	TGTGGCAGTTCTACAGGCGCCGTGACCACAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAG	123
W02014131694_359	TGTGGCAGTTCTACAGGCGCCGTGACCACAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAG	180

W02016079076_272	CCCGGCCAGGCCCTTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAGAGAGCCCTGGCACCCCT	183
W02014131694_359	CCCGGCCAGGCCCTTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAGAGAGCCCTGGCACCCCT	240

W02016079076_272	GCCAGATTACGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCAG	243
W02014131694_359	GCCAGATTACGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCAG	300

W02016079076_272	CCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGC	303
W02014131694_359	CCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCCGGC	360

W02016079076_272	GGAGGCACCAAGCTGACAGTGTGAGCAGCGCTTCCACCAAGGCCCTTCCGTGTTTCCT	363
W02014131694_359	GGAGGCACCAAGCTGACAGTGTGAGCAGCGCTTCCACCAAGGCCCTTCCGTGTTTCCT	420

W02016079076_272	CTGGCTCCTAGCTCCAAGTCCACCTCTGGAGGCACCGCTGCTCTCGGATGCCTCGTGAAG	423
W02014131694_359	CTGGCTCCTAGCTCCAAGTCCACCTCTGGAGGCACCGCTGCTCTCGGATGCCTCGTGAAG	480

W02016079076_272	GATTATTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAATAGCGGAGCACTGACCTCTGGAGTG	483
W02014131694_359	GATTATTTTCTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGAATAGCGGAGCACTGACCTCTGGAGTG	540

W02016079076_272	GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGC	603
W02014131694_359	GTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGC	660

W02016079076_272	AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTTGT---	642
W02014131694_359	AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTTGTGA	702

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: W02016079076_272 100.00 100.00
2: W02014131694_359 100.00 100.00



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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

En consecuencia, la reivindicación 19 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Asimismo, el documento D1 divulga un vector que comprende el polinucleótido (Pág. 10, líneas 6 a 12), una célula que comprende el polinucleótido o el vector, que puede ser una célula CHO, HEK, Y0, NS0 o Sp20 (Pág. 88, líneas 8 a 11, Pág. 89, líneas 19 a 22) y el método para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica que comprende cultivar la célula bajo condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión y recuperar la molécula de unión (Pág. 10, líneas 13 a 18, Pág. 213, Reiv. 58).

Las reivindicaciones dependientes 21 a 23 no mencionan alguna característica que haga nuevo al polinucleótido de la reivindicación 19, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/131694	19 y 21 a 23	Novedad

10. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Frente a la objeción por uso de la antigua reivindicación 113 el solicitante argumenta que la redacción de la reivindicación (ahora reivindicación 25) ha sido modificada para que se lea como un método *in vitro* para inducir la lisis de una célula diana FolR1⁺, por lo cual el método reclamado es materia patentable. Al respecto, este Despacho se permite aclarar que en la redacción de la reivindicación no se menciona que el método sea *in vitro*, por lo que, tal como está redactada se encuentra dentro de su alcance tanto el método *in vitro* como *in vivo*, constituyendo este último materia no patentable de acuerdo al art. 20 literal d) de la Decisión 486. Así mismo, la memoria descriptiva menciona que el método para inducir la lisis de una célula diana se realiza en un

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

Oficio N° 14980

Ref. Expediente N° NC2017/0003048

individuo (Pág. 95, líneas 13 a 22 del radicado NC2017/0003048 del 29 de marzo de 2017). Teniendo en cuenta lo anterior, se realiza la objeción correspondiente en el numeral 5 del presente Oficio.

Respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo el solicitante afirma que las enseñanzas de los documentos citados no anticipan todas y cada una de las características técnicas esenciales de las moléculas de unión a antígeno biespecíficas reclamadas. Indica que la reivindicación 1 presentada como respuesta al examen de patentabilidad reclama moléculas que se unen específicamente a FolR1 humano y de mono cinomolgus y no se unen a FolR1 murino, lo cual es un efecto inesperado no reportado en el arte previo. Así mismo, señala que el documento D1 no hace referencia alguna a anticuerpos de unión a FolR1 y si bien menciona las regiones variables de unión a CD3, dicho documento no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a construir un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y a FolR1, puesto que la guiaría a realizar anticuerpos de unión a FAP, MCSP, EGFR, CEA, CD19, CD20 y CD33. Finalmente, argumenta que el documento D2, referido a anticuerpos biespecíficos anti-FolR1/CD3, no presenta evidencia de reactividad cruzada y no menciona las secuencias de aminoácidos de las regiones variables del dominio de unión a FolR1 reclamadas en la solicitud. Concluye que los documentos D1 y D2 solos o en combinación no podrían llevar a los anticuerpos reclamados en el capítulo reivindicatorio presentado como respuesta al examen de fondo. Al respecto, esta Oficina desea aclarar que teniendo en cuenta las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas el 10 de julio de 2018 mediante radicado NC2017/0003048 y en vista de que dicho capítulo se limitó al anticuerpo denominado en la descripción como “9D11”, se realizó una nueva búsqueda encontrando que el documento D1 afecta la patentabilidad de la materia reclamada.

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.

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

Oficio N° 14980

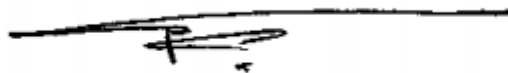
Ref. Expediente N° NC2017/0003048

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 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: TATIANA VARGAS RIVERA

Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA