

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Señor
XENCOR INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/062772

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 25 de noviembre de 2015.

PRIORIDADES:

US	62/084,908	26/11/2014,
US	62/085,027	26 de noviembre 2014.
US	62/085,117	26 de noviembre 2014.
US	62/159,111	08 de mayo 2015.
US	62/251,005	04 de noviembre 2015.
US	62/250,971	04 de noviembre 2015.
US	62/085,106	26 de noviembre 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 27 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0005388, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del radicado N° NC2017/0005388 del 27 de febrero de 2019.

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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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: 8, 17, 26, 35, 44 y 53.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0005388 del 27 de febrero de 2019, solicitó la modificación del título a: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20 Y A ANTÍGENOS TUMORALES”, la cual no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, toda vez que el capítulo reivindicatorio únicamente se refiere a anticuerpos heterodiméricos biespecíficos que se unen a los antígenos CD3 y CD20. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra sustentada 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, ya que las únicas combinaciones soportadas de secuencias de CDR's para un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y CD20 se ilustran en las Figuras 74-106. 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.
- Las reivindicaciones 9 a 11 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.
- La reivindicación 18 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya pretende definir las regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) del dominio de unión a CD3, mediante la referencia a combinaciones de entre 31

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

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

posibles secuencias para las VH y 33 posibles secuencias para las VL, las cuales resultarían en hasta 1056 posibles combinaciones todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud, además el capítulo descriptivo solo evidencia las combinaciones de secuencias para un anticuerpo biespecífico de unión a CD3 y CD20 que se ilustran en las Figuras 74-106. Se sugiere al solicitante referir la combinación específica de secuencias para las regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) de manera que puedan identificarse de manera precisa las secuencias del dominio scFv de unión a CD3.

3.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reivindican una multiplicidad de anticuerpos de unión a CD3/CD20 que podrían resultar en hasta 6'402.373.705.728.000 permutaciones de estructuras diferentes, sin embargo las pruebas técnicas suministradas únicamente presentan resultados relativos a la afinidad de unión por el antígeno CD3, citotoxicidad de células T redirigidas y medición de la producción de IL6 para catorce anticuerpos: XENP13677, XENP14 388, XENP14389, XENP14390, XENP14392, XENP14393, XENP16373, XENP16374, XENP16375, XENP16376, XENP14390, XENP14388, XENP18373, XENP18374 (Fig. 108-117), cuyas secuencias específicas se describen en las (Figuras 74-106); por lo que, no es posible relacionar las pruebas técnicas de las 14 estructuras evaluadas, con todos los posibles anticuerpos reclamados resultantes de las combinaciones allí señaladas. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

4. Argumentos de las Oposición

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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 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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de noviembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, 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° 2344 de 9 de abril de 2019

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).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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° NC2017/0005388 del 27 de febrero de 2019).

Tabla 1. 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, 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: 8, 17, 26, 35, 44 y 53.	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 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])	No se menciona
b) un dominio de unión a CD20; que comprende una VHCDR1	Una segunda cadena pesada que comprende: i) una primera región	Un dominio anti-CD20 H1/L1 C2B8 con una región variable

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° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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;	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	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 domino 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 más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un anticuerpo heterodimérico que comprende: una primera cadena pesada que comprende:

- 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 domino 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 anticuerpo 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.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	TYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
US_2014_0288275_A1_245	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	TYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
	*****	*****
SEQ_ID_NO_1	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR	HGNFGDSYVSWFAYWGQGT
US_2014_0288275_A1_245	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR	HGNFGDSYVSWFAYWGQGT
	*****	*****
SEQ_ID_NO_1	VTVSS	
US_2014_0288275_A1_245	VTVSS	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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      QAVVTQEPSTLVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV
US_2014_0288275_A1_398 QAVVTQEPSTLVSPGGTTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGV
*****
SEQ_ID_NO_5      PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
US_2014_0288275_A1_398 PARFSGSLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL
*****
```

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 definido estructuralmente mediante cualquier posible combinación de las secuencias de CDR's suministradas, en razón a que comprende hasta 6'402.373.705.728.000 posibles estructuras para todas las cuales no puede establecerse su funcionalidad. Es importante mencionar también que las pruebas técnicas suministradas únicamente presentan unos gráficos (sin ninguna descripción o interpretación) relativos a la afinidad de unión por el antígeno CD3, citotoxicidad de células T redirigidas y medición de la producción de IL6 para catorce anticuerpos: XENP13677, XENP14 388, XENP14389, XENP14390, XENP14392, XENP14393, XENP16373, XENP16374, XENP16375, XENP16376, XENP14390, XENP14388, XENP18373, XENP18374 (Fig. 108-117), cuyas secuencias específicas se describen en las (Figuras 74-106); por lo que, no es posible relacionar las pruebas técnicas de las 14 estructuras evaluadas, con todos los posibles anticuerpos reclamados resultantes de las combinaciones allí señaladas.

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)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

```
SEQ_ID_NO_430      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY
US_2014_0161790_A1_112 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY
*****

SEQ_ID_NO_430      NOKFQGRVTITADKSISTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVS
US_2014_0161790_A1_112 NOKFQGRVTITADKSISTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLVTVS
*****

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      QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVR
US_2014_0161790_A1_114 QIVLTQSPSSLSASVGDRTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVPVR
*****

SEQ_ID_NO_434      FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQOWTSNPPTFGGGTKVEIK
US_2014_0161790_A1_114 FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQOWTSNPPTFGGGTKVEIK
*****
```

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.

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).

Además, 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 sugerido 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

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
------	-----------	----------------------------	----------------------



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

D1	US20140288275	1 a 28	Nivel Inventivo
D2	US20140161790	1 a 28	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al análisis de nivel inventivo

El solicitante argumenta que: *“los resultados presentados en las Figuras 108 a 117, en donde se evidencia la afinidad de los anticuerpos reivindicados así como su actividad antitumoral y baja inducción de IL-6. Por ejemplo, en la Figura 113 se demuestra la eficacia de la secuencia de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para la reducción del porcentaje CD19+ en células Jeko resultante de la introducción de la secuencia aplicable. La Figura 114 demuestra la eficacia de las secuencias de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para el incremento del porcentaje de IL-6 resultante de la introducción de las secuencia aplicable. Finalmente, las Figuras 116B y 117 demuestran la eficacia de las secuencias de las Figuras 88 (secuencia XENP14388) y 90 (secuencia XENP14390) a bajas concentraciones cuando se contrastan con secuencias alternativas. Estos resultados experimentales discutidos para todas las modalidades de la invención reclamada demuestran los resultados positivos inesperados respecto al arte previo. Como tal, la Reivindicación 1 de la presente solicitud proporciona un efectivo avance de la técnica en una estrecha reivindicación cuyo alcance esta por fuera del arte previo así como el resto de las reivindicaciones dependientes reclamadas.”*

Se aclara que luego de la evaluación de los resultados de las gráficas señaladas por el solicitante en su argumento, no son claros para esta oficina los efectos resaltados por el solicitante, dado que, en el capítulo descriptivo simplemente refiere las gráficas, sin ninguna explicación o ejemplificación que ayude a su comprensión, por lo que, tal y como se presentan las gráficas, no permiten establecer de manera clara los controles empleados, ni los valores obtenidos para cada parámetro, así como tampoco presentan líneas de significancia estadística que permitan validarlos. Por todo lo anterior, las pruebas técnicas no se consideran claras y no permiten establecer con precisión la existencia alguna solución al problema técnico planteado en la solicitud. Se sugiere al solicitante argumentar o presentar información adicional al respecto.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

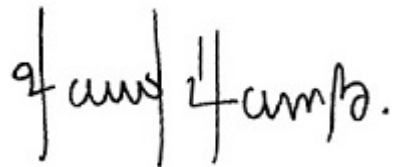
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2017/0005388			1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/062772			25 de noviembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 26 de noviembre de 2014					Prioridad X			Presentación		
Solicitante										
XENCOR INC.										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 28
Palabras clave utilizadas	ANTICUERPOS HETERODIMERICOS, BIESPECIFICOS, CD3, CD20.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/46

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2016/0003415	26/10/2016	-	-	A
	16146776	03/06/2016	-	-	
	16057700	07/03/2016	-	-	
	NC2016/0005176	12/12/2016	-	-	
	NC2017/0005240	26/05/2017	-	-	
	NC2017/0005842	14/06/2017	-	-	
	NC2017/0011486	08/11/2017	-	-	
ISA/IPEA (****) EPO	WO2014145806	18/09/2014	-	-	A
	US2014294823	02/10/2014	-	-	
	US2014302064	09/10/2014	-	-	
	WO2014110601	17/07/2014	-	-	
	US20140161790	12/06/2014	1-28	(Pág. 36, Rev. 96), (Pág. 19, Párr. -[0187]), (Pág. 36, Rev. 83-91).	Y
EPOQUENET	US2014227272	14/08/2014	-	-	A
	US2014088295	27/03/2014	-	-	
	WO 2011025904	03/03/2011	-	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2344 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

	WO 2010011697	28/01/2010	-	-	
	WO 2009086072	09/07/2009	-	-	
	WO 2008144484	27/11/2008	-	-	
	WO 2014089209	12/06/2014	-	-	
	WO 2011025904	03/03/2011	-	-	
	WO 2010011697	28/01/2010	-	-	
	WO 2008144484	27/11/2008	-	-	
LENS	US 2014/0288275 A1	24/09/2014	SEQ ID NO: 1 (100%)	SEQ ID 245 (Pág. 36, Rev. 96).	Y
	US 2014/0120086 A1	30/04/2014	SEQ ID NO: 331, 325, 352 (96-,7%)	SEQ ID 2	A
	US 2010/0331192 A1	29/12/2010	SEQ ID NO: 323 (95,8%)	SEQ ID 28	
	US 2014/0161790 A1	11/06/2014	SEQ ID NO: <u>430</u> , 421, <u>424</u> , 425 (100%, 88%)	SEQ ID 112, 114	Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		N/A			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 04/04/2019					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					