

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio 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 de noviembre de 2014.
US	62/085,027	26 de noviembre de 2014.
US	62/085,106	26 de noviembre de 2014.
US	62/085,117	26 de noviembre de 2014.
US	62/159,111	08 de mayo de 2015.
US	62/251,005	04 de noviembre de 2015.
US	62/250,971	04 de noviembre de 2015.

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 12 de julio 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 7 del radicado N° NC2017/0005388 del 12 de julio 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 primer monómero que comprende SEQ ID NO: 324; b) un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323; y c) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.

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

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

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0005388 el 12 de julio de 2019 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara toda vez que reclama un anticuerpo heterodimérico, para el cual se refieren únicamente sus características estructurales, pero no incluye sus características funcionales, las cuales se refieren a la mención de que el anticuerpo es biespecífico de unión a CD3 y a CD20; las características funcionales son esenciales para enmarcar la invención en un campo técnico. Se sugiere al solicitante incluir en la reivindicación las características funcionales referentes a los antígenos de unión.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ya que se refieren a una composición que comprende tres ácidos nucleicos o tres vectores, que no se caracterizan por su secuencia completa de nucleótidos sino con referencia a la molécula de anticuerpo que codifican que corresponde a una característica funcional. Se recuerda al solicitante que una composición debe caracterizarse por la estructura de sus componentes y las proporciones de los mismos, por lo que se sugiere mencionar que la composición que comprende un ácido nucleico que codifica el anticuerpo heterodimérico.
- La reivindicación 3 presenta errores de dependencia, toda vez que menciona que el ácido nucleico comprendido en el vector de expresión corresponde al reclamado en la reivindicación 2, sin embargo la reivindicación 2 tiene como objeto una composición, por lo que las características técnicas de un objeto pretende definirse con relación a otro objeto diferente. Se sugiere al solicitante modificar los encabezados o la dependencia de las reivindicaciones, con el fin de que haya correspondencia entre los objetos reclamados entre las reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 4 no es clara ya que tiene como objeto una célula, pero se caracteriza porque dicha célula comprende una composición, lo cual no se considera coherente, toda vez que las células comprenden ácidos nucleicos o vectores de expresión, mas no composiciones. Se sugiere al solicitante encabezar la reivindicación como una línea celular y caracterizar la misma por las moléculas que comprende y no con referencia a objetos tipo composición.

4. Argumentos de las Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Señala el opositor: *“En primer lugar, que la solicitud carece de concisión pues, a pesar de contar con 33 reivindicaciones, éstas no definen específicamente las características técnicas del anticuerpo heterodimérico que comprende: a) un dominio de unión CD3; b) un dominio de unión CD20; c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc, dando como*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

resultado una cobertura a una cantidad no determinada de moléculas, pues a pesar que incluye las secuencias y los CDRs, también se encuentra definida a partir de funcionalidades como lo es la de unirse a CD3, lo cual no permite identificar las diferentes variantes que cumplen con esta condición, así como tampoco las estructuras de un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc.”

Adiciona el opositor que: “la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad, por cuanto no se definen las secuencias de cada segmento del anticuerpo heterodimérico, tal como se puede observar de la lectura de la reivindicación principal” e incluye dicha reivindicación. “Según lo anterior, la solicitud no define las estructuras (a) y (c) mediante ninguna característica estructural por lo que falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486 que precisa lo siguiente: - Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.”

Sostiene el opositor que: “La solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones debido a que en la misma no se divulgan todos los anticuerpos heterodiméricos, las composiciones, los vectores, las células y los métodos para preparar el anticuerpo heterodimérico, las reclamaciones indican una extrapolación irracional de la materia ejemplificada y no existe argumentación técnica que pruebe que todas los desarrollos reclamados presenten los mismos efectos técnicos.”

Por otra parte refiere el opositor que: “las reivindicaciones 9 – 26 establecen anticuerpos que incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función entre las proteínas de unión de las reivindicaciones 1 – 8, por lo que la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486: -La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”

Y sostiene que: “En este sentido, la solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar al anticuerpo reivindicado, otros anticuerpos que pueden comprender macromoléculas con funciones y estructuras completamente diferentes a la aportada por la descripción de la presente solicitud.

Por lo anterior resume que: “la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión, soporte, unidad de invención contraviniendo la Decisión 486.”

Argumenta el opositor que: “la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:

** La Publicación internacional WO 2014/145806 A2 «Heterodimeric proteins», publicado por, Moore Gregory [US], Desjarlais John [US] y Rashid Rumael (Xencor Inc. [US]), el 18 de septiembre de 2014, (en adelante More et al.,) divulga anticuerpos heterodiméricos que comprenden regiones scFV anti-CD3 ligados con el C-terminal de la cadena pesada de un anticuerpo que se une a un antígeno tal como TAA y que contiene un región Fc.” Citando el resumen de la misma.*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Sostiene el opositor que: *“More et al., adicionalmente divulga anticuerpos anti-CD3 humanizados que comprenden otro dominio de unión anti-CD20 tal como se reivindica en la solicitud en estudio”* y cita la Pág. 49, Párr. [00194].

Además señala el opositor: *“El ejemplo 9 de dicha anterioridad, señala el anticuerpo evaluado anti-CD3 en combinación con el anticuerpo anti-CD20, lo que demuestra que dicho anticuerpo heterodimérico es conocido en el estado de la técnica”* y cita la Pág. 91, Párr. [00317].

Adiciona el opositor en cuanto a los CDR's que: *“es bien conocido que dicha diferencia no representa un salto sorprendente en el estado de la técnica ya que cada anticuerpo en particular, comprende un determinado grupo de dichas secuencias, las cuales pueden modificarse o variar dependiendo de la optimización en actividad, inmunogenicidad, afinidad, y otro tipo de parámetros de diseño que se desee, por tal razón, la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.”*

A continuación refiere el opositor: *“la publicación americana US 2014/302064 A1, «Optimized anti-CD3 variable regions», publicada por Moore Gregory [US] el 9 de octubre de 2014,”* la cual *“se refiere a variantes biespecíficas de anticuerpos diseñados del anticuerpo anti-CD20 sobre secuencias variables anti-CD3 optimizadas, así mismo se refiere a ácidos nucleicos, a vectores y a células; también proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido y sus usos médicos”* y cita el resumen del señalado documento.

Señala el opositor que: *“En el caso particular del heterodímero anti-CD3 - anti-CD20, es una modalidad preferida de la anterioridad US2014/302064 ya que incluye exactamente estos mismos compuestos y su selección de una corta lista de anticuerpos heterodiméricos con CD3”* y cita la Pág. 14, Párr. [0166] y la Pág. 16, Párr. [0171].

Resalta el opositor que: *“a partir de los antígenos a los cuales se une, es usual para todos los autores diseñar los anticuerpos que los unen e incluso desarrollar los anticuerpos que se unan a dos antígenos tal como en la presente solicitud, lo cual obedece a anticuerpos heterodiméricos, los cuales, de forma razonable son sugeridos por el documento US2014/302064 y por lo tanto dichos anticuerpos, ahora relacionados en la solicitud en trámite, no cumplen con el requisito de nivel inventivo.”*

Además, refiere el opositor: *“Un documento adicional que ejemplifica la forma cómo se diseñan los anticuerpos es la Publicación Internacional WO 2014/110601 A1, t«Novel heterodimeric proteins» publicada por Desjarlais John [US], Moore Gregory [US]; Rashid Rumana [US] (Xencor Inc. [US]) el 17 de junio de 2014, (en adelante Desjarlais et al.), la cual describe nuevas composiciones de inmunoglobulina que interaccionan con antígenos, particularmente con fines terapéuticos.”* y cita el resumen del señalado documento.

Sostiene el opositor que: *“una modalidad particular, Desjarlais et al., divulga anticuerpos humanizados anti-CD3 que comprenden las CDRs de variables regiones que se unen a CD3 y CD20 tal como se pretende en la solicitud en trámite”* y cita la Pág. 54, Párr. [0190].

Por lo que, señala el solicitante que: *“la idea de proveer un anticuerpo heterodimérico que comprende: a) un dominio de unión CD3; b) un dominio de unión CD20; c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc, era conocida a partir del documento de Desjarlais et al.”*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

De acuerdo con lo anterior, menciona el solicitante 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 analizados, no puede atribuirse novedad a los anticuerpos heterodiméricos que comprenden un dominio de unión a CD3 y un dominio de unión a CD20, adicionalmente, al no identificarse características esenciales adicionales y teniendo en cuenta las deficiencias en cuanto a claridad, las reivindicaciones (2 – 33) no incluyen rasgos técnicos que aporten un carácter novedoso e inventivo a lo solicitado.”*

Finalmente concluye el opositor que: *“tanto el anticuerpo heterodimérico en su actividad y estructura, no exhibe ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo sobre los documentos del estado de la técnica analizados; en consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito, un técnico medio en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la materia de la solicitud, bajo una selección de las características técnicas sugeridas por los documentos y por los conocimientos propios del experto medio en la materia 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 de Septiembre de 2014
D2	US20140161790	“Engineered immunoglobulins with extended in vivo half-life”	12 de Junio de 2014

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 primer monómero que comprende SEQ ID NO: 324; b) un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323; y c) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.”* (Radicado N° NC2017/0005388 del 12 de julio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

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° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

Un anticuerpo heterodimérico que comprende:	Un anticuerpo heterodimérico que comprende: (Pág. 36, Rev. 93)	Un anticuerpo que comprende: (Pág. 18, Fig. 9)
a) un primer monómero que comprende SEQ ID NO: 324;	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 vICDR1 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 vICDR2 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 vICDR3 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. 93; Fig. 6I, Pág. 2, Párr. [0016])	No se menciona
b) un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323; 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. 93); 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) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.	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. 93)	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 vICDR1 (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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

ID NO:438), una vICDR2 (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 vICDR3 (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. 93),

- 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. 93); 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. 93).

Los seis CDR's del dominio de unión scFv a CD3 del anticuerpo biespecifico 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 la Figura 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_324	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	TYAMN	WVRQAPGKGLEWVG	RIRSKYNNYAT	60
US_2014_0288275_A1_461	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	TYAMN	WVRQAPGKGLEWVG	RIRSKYNNYAT	60

SEQ_ID_NO_324	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR	HGNFGDSYVSWFAY	WGQGT		120
US_2014_0288275_A1_461	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR	HGNFGDSYVSWFAY	WGQGT		120

SEQ_ID_NO_324	VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP	SLTVSPGGT	VTLTCSSTGAVTTSNYA		180
US_2014_0288275_A1_461	VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEP	SLTVSPGGT	VTLTCSSTGAVTTSNYA		180

SEQ_ID_NO_324	NWVQKPGKSPRGLIG	GTNKRAF	GVPARFSGSLGGAALTISGAQPEDEADYYC	ALWYS	240
US_2014_0288275_A1_461	NWVQKPGKSPRGLIG	GTNKRAF	GVPARFSGSLGGAALTISGAQPEDEADYYC	ALWYS	240

SEQ_ID_NO_324	NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCP	PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV			300
US_2014_0288275_A1_461	NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCP	PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV			300

SEQ_ID_NO_324	VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	SVLTVLHQDWLNGKEYKCK			360
US_2014_0288275_A1_461	VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	SVLTVLHQDWLNGKEYKCK			360

SEQ_ID_NO_324	VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV	KLTCLVKGFYPSDIAVEWE			420
US_2014_0288275_A1_461	VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQV	KLTCLVKGFYPSDIAVEWE			420

SEQ_ID_NO_324	SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	SCSVMHEALHNHYTQKSLS			480
US_2014_0288275_A1_461	SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	SCSVMHEALHNHYTQKSLS			480

SEQ_ID_NO_324	LSPGK	485			
US_2014_0288275_A1_461	LSPGK	485			

Figura 1: Alineamiento entre la scFv del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 461 del documento D1 y la scFv del dominio de unión a CD3 SEQ ID NO: 324 de la solicitud donde se resaltan los CDR's de unión.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo biespecifico heterodimérico anti-CD3 divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de las solicitud comprende un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un anticuerpo heterodimérico que comprenda las mencionadas secuencias, en razón a que no se incluye ninguna característica funcional en la reivindicación que permita enmarcar la invención en un campo técnico y/o establecer un efecto técnico asociado a la misma.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

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 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga 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 2 y 3. El documento D2 menciona además como los anticuerpos pueden diseñarse en una variedad de estructuras dentro de las que se incluyen anticuerpos biespecíficos (Párr. [0062]).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_323      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY 60
US20140161790A1_112 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGNGDTSY 60
*****

SEQ_ID_NO_323      NQKFQGRVTITADKSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTLTVTS 120
US20140161790A1_112 NQKFQGRVTITADKSISTAYMELSSLRSED TAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGA----- 113
*****

SEQ_ID_NO_323      SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS 180
US20140161790A1_112 ----- 113

SEQ_ID_NO_323      SGLYSLSVVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG 240
US20140161790A1_112 ----- 113

SEQ_ID_NO_323      PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYN 300
US20140161790A1_112 ----- 113

SEQ_ID_NO_323      STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 360
US20140161790A1_112 ----- 113

SEQ_ID_NO_323      MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW 420
US20140161790A1_112 ----- 113

SEQ_ID_NO_323      EQGDVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK 450
US20140161790A1_112 ----- 113
```

Figura 2: Alineamiento entre la región de cadena pesada del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 323 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 y se evidencia una identidad del 100% dentro de los aminoácidos de las regiones variables.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_325      QIVLTQSPSSLSASVGRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVFVR 60
US20140161790A1_114 QIVLTQSPSSLSASVGRVTITCRASSSVSYIHWFQQKPGKSPKPLIYATSNLASGVFVR 60
*****

SEQ_ID_NO_325      FSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQOWTSNPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS 120
US20140161790A1_114 FSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQOWTSNPPTFGGGTKVEIK----- 106
*****

SEQ_ID_NO_325      DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT 180
US20140161790A1_114 ----- 106
```

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

SEQ_ID_NO_325	SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	213
US20140161790A1_114	-----	106

Figura 3: Alineamiento entre la región de cadena ligera del dominio de unión a CD20 SEQ ID NO: 325 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 y se evidencia una identidad del 100% dentro de los aminoácidos de las regiones variables.

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 como el del documento D1 y llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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
D1	US20140288275	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	US20140161790	1 a 7	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art. 30

El solicitante argumenta que: *“En primer lugar me permito llamar la atención sobre las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como se mencionó en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 20 y 24 por lo que considero superada cualquier objeción elevada sobre dichas reivindicaciones. (...)”*

Se aclara que en el actual capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al oficio N° 2344 persisten problemas de claridad, toda vez que, el solicitante ha omitido en las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

reivindicación la mencion de las características funcionales necesarias para enmarcar la invención en un campo técnico, por lo que se sugiere mencionar en las reclamaciones que la invención corresponde a un anticuerpo heterodimérico biespecífico de unión a los antígenos CD3 y CD20.

Argumentos respecto al nivel inventivo

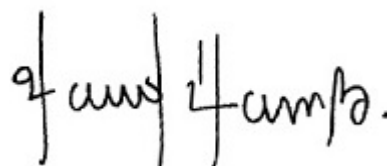
El solicitante afirma: *“que en los anticuerpos anti CD3 divulgados en D1, solo se menciona que éstos podrían ser modificados para tener un blanco adicional a partir de una lista de más de cien proteínas diferentes estructural y funcionalmente a aquellos reclamados en la presente invención [párrafo 0187]. Por lo tanto, no hay ninguna enseñanza o sugerencia particular e inequívoca en D1 que induzca a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente un anticuerpo heterodimérico anti-CD3/CD20 como el de la presente invención que comprenda un dominio de unión a CD20 y un dominio de unión a células T citotóxicas (CD3), junto con un dominio Fc biespecífico que sirva como andamio para estos dos dominios de unión a antígeno y que confiera una larga vida media, estabilidad y facilidad de fabricación, teniendo en cuenta que 1) ningún antígeno en particular se destaca en la lista proporcionada por D1 y, 2) no se divulgan CDR que puedan conferir dicha especificidad adicional.”*

Se aclara que el documento D1 contempla dentro de las posibles realizaciones derivadas de su divulgación un anticuerpo heterodimérico biespecífico unión a CD3 que puede tener como segundo blanco de unión cualquier antígeno como por ejemplo CD20 (Pág. 19, Párr. [0187]), el cual si bien no ha sido ejemplificado se encuentra definido mediante sus características funcionales, a diferencia de cómo se reivindica el anticuerpo de la solicitud que omite dichas características que se consideran esenciales para enmarcar la invención en un campo técnico. Las características funcionales son esenciales para establecer un efecto técnico asociado a la invención, por lo que se invita al solicitante a reclamar el anticuerpo por las señaladas características.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **6832** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6832 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005388

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0005388		1°		2°		3°	X	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)				Prioridad		Presentación			
26 de noviembre de 2014				X					
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 7
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	1-7	(Pág. 36, Rev. 93), (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° 6832 de 25 de julio 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. 93).	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: 430, 421, 424, 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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
“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					