

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

Señor(a)
GENENTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y MÉTODOS DE USO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2014/070951

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 17 de diciembre de 2014.

PRIORIDAD(ES): US 61/917,346 17 de diciembre de 2013
US 62/026,594 18 de julio de 2014
US 62/091,441 12 de diciembre de 2014
US 62/053,582 22 de septiembre de 2014
US 61/949,950 07 de marzo de 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. 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 5 del radicado N° NC2018/0009175 del 30 de agosto de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar moléculas de anticuerpos biespecíficas que presenten vidas medias incrementadas, siendo efectivas para utilizarlas en el tratamiento de trastornos de proliferación celular, como el cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión.

2. De la solicitud de patente

2.1. 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° NC2018/0009175 del 30 de agosto de 2018, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y METODOS DE USO”. Este título no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y



Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

las reivindicaciones, el cual corresponde al diseño de un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3. Adicionalmente, el título contiene la palabra “uso”, y de acuerdo con el Art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE SE UNE A HER2 Y CD3”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, ya que no define un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 en términos de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido, únicamente se indica la estructura aminoácida del brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión a antígeno caracterizado porque comprende seis regiones hipervariables HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3; y no se indica la estructura aminoácida completa del brazo anti-HER2; que caracteriza el primer dominio de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico reivindicado. Se le recuerda al solicitante que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo biespecífico, es decir solo en términos de la región variable de la cadena pesada y ligera, o solo en términos de los 6 de los CDRs de una región variable de cadena pesada y ligera de un único dominio de unión a antígeno. Además, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 reclamado. Por último, se aclara que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo biespecífico o molécula variante de unión a un antígeno, depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de las secuencias 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 para cada dominio de unión a antígeno. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y modificar la redacción de la respectiva reivindicación unificando las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dos dominios de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico desarrollado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción que evidencie el desarrollo de un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 que comprenda todos los brazos de unión anti-CD3 reivindicados caracterizados por los grupos de seis secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los brazos anti-CD3 utilizados en la construcción de los anticuerpos biespecíficos que se unen a HER2 y CD3 de acuerdo con lo soportado en la memoria descriptiva, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en la memoria descriptiva, ya que define un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, en términos de que el brazo anti-CD3 que caracteriza el segundo dominio de unión antígeno del anticuerpo biespecífico comprende regiones determinantes de complementariedad (CDRs) HCDR3, LCDR3 y HCDR2 representadas por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 181, 182 y 183 respectivamente. Sin embargo, dichas secuencias comprenden aminoácidos variables “X”, y la solicitante no presenta sustento que demuestre que cualquier aminoácido pueda ser sustituido en dichas posiciones variables dentro de las mencionadas CDRs.

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

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 CDRH o CDRL en términos de aminoácidos variables “X”, ya que dicha definición no permite realizar una comparación estructural con el estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias y definir el brazo anti-CD3 que comprende el segundo dominio de unión antígeno del anticuerpo biespecífico exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, 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.

- La reivindicación 5 no es clara, ya que no define un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 en términos de sus características técnicas esenciales, es decir a partir de su estructura aminoácida completa. En este sentido únicamente se indica la estructura aminoácida del brazo anti-HER2 que comprende el primer dominio de unión a antígeno, y no se indica la estructura aminoácida completa del brazo anti-CD3; que caracteriza el segundo dominio de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico reivindicado. Se le recuerda al solicitante que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo biespecífico, es decir solo en términos de la región variable de la cadena pesada y ligera, o solo en términos de los 6 de los CDRs de una región variable de cadena pesada y ligera de un único dominio de unión a antígeno. Además, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 reclamado. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y modificar la redacción de la respectiva reivindicación unificando las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dos dominios de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico desarrollado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 1 y 5 no son concisas porque reclaman un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.

2.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), dado que el capítulo descriptivo, no presenta un desarrollo concreto ni explícito, con pruebas técnicas, de un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 que comprenda todos los brazos de unión anti-CD3 reivindicados caracterizados por los grupos de seis secuencias de aminoácidos de las regiones hipervariables HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3. En este sentido, la memoria descriptiva evidencia específicamente el diseño y caracterización de los anticuerpos biespecíficos CD3/HER2 que comprenden los brazos anti-HER2 de los anticuerpos hu4D5, 2C4, 7C2; y los brazos anti-CD3 de los anticuerpos SP34, 38E4v1, 40G5c, 2C11 y UCHT1v9, los cuales demostraron su capacidad para inhibir el crecimiento de tumores establecidos en



Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

ratones inmunocompetentes (Ejemplo 5 – Memoria descriptiva). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

3. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorios Legrand S. A.

El opositor manifiesta que, en primer lugar, la solicitud carece de concisión, pues las reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas del anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, el cual incluye una cantidad no determinada de compuestos los cuales, aunque comprenden las secuencias que identifican los HVRs, las mismas se encuentran en una lista de 25 grupos de secuencias diferentes entre sí que no guardan una estructura o actividad común. Además, afirma el opositor que de esta forma la reivindicación 1 no es específica en cuanto a la molécula objeto de la solicitud al comprender una amplitud que excede lo desarrollado como la materia susceptible a generalización y por lo tanto tampoco cumple con el criterio de unidad de invención.

Por otro lado, afirma 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, al existir múltiples reivindicaciones independientes que incluyen un alto número de secuencias reclamadas. Continúa el opositor indicando que, así las cosas, las características expuestas no definen claramente la materia objeto de la solicitud y no cumplen lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486.

Adicionalmente, el opositor indica que las reivindicaciones revelan anticuerpos que incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función, ya que los anticuerpos se unen a los pares CD20 y CD3, HER2 y CD3, FcRH5 y CD3 o LYPD1 Y CD3, siendo cada pareja un grupo de invenciones diferente, y por tanto la solicitud incumple con lo determinado en el Art. 25 de la D. 486. En este mismo sentido afirma el opositor que la presente 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 a un anticuerpo definido de forma bastante amplia, nuevos anticuerpos con estructura y funciones diferentes a aquellos aportados en las demás reivindicaciones independientes. Concluye el opositor indicando 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 y unidad de invención.

En referencia a la novedad y el nivel inventivo, el opositor indica que la materia reclamada ya había sido revelada en el estado de la técnica, a la luz de los documentos WO2012/162067 publicado el 29 de noviembre de 2012 y US5821337 publicado el 13 de octubre de 1998. En este orden de ideas el opositor indica que la publicación internacional WO2012/162067 afecta la novedad de la solicitud, pues describe moléculas de unión a CD3 capaces de unirse al antígeno humano CD3 y a realizar reacción cruzada con CD3 de un mamífero no humano. Además, en una modalidad particular, divulgan constructos de diacuerpos biespecíficos que incluyen anticuerpos anti-CD3/anti-HER2 o anti-CD3/anti-CD20, los cuales según indica el opositor son iguales a los reivindicados por la presente solicitud. Continúa el opositor indicando que, de acuerdo con lo expresado sobre la claridad de la solicitud, es importante resaltar que, dados los múltiples conceptos inventivos, cada una de las secuencias o parejas provenientes de dos anticuerpos específicos serían consideradas invenciones, puesto que comparar cada secuencia implica la necesidad de realizar un análisis individual, lo



Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

cual además de ser improcedente, es una clara manifestación de falta de unidad de invención. En este sentido afirma el opositor que, al encontrarse las secuencias reivindicadas de esta forma, el concepto común inventivo se convierte en el objeto a analizar ya que corresponde a la característica esencial de la solicitud, que en este caso es la característica de unirse a CD3 y otro antígeno como HER2. Concluye el opositor indicando que por lo tanto la idea de proveer un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, HER2 y CD3, FcRH5 y CD3 o LYPD1 y CD3, era conocida a partir del documento WO2012/162067.

En referencia al documento US5821337, el opositor afirma que dicha anterioridad también objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe variantes de inmunoglobulina, particularmente humanizadas y métodos para su preparación tal como se pretende en la reivindicación 1 de la solicitud en trámite. En este sentido indica el opositor que dicho documento permite desarrollar proteínas de unión con la misma estructura y por lo tanto la misma función que las reivindicadas por la solicitud. Concluye el opositor afirmando, que los anticuerpos reclamados, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud, por lo cual un técnico medio en la materia habría fácilmente seleccionado cualquier anticuerpo anti-CD3 que adicionalmente presente especificidad con el anticuerpo HER2, y teniendo en cuenta las características técnicas sugeridas por los documentos del estado del arte, la persona medianamente versada en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la solicitud en estudio.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de diciembre de 2013 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	WO/2012/162067	“CD3-binding molecules capable of binding to human and non-human CD3”	29 de noviembre de 2012
D2	Zhu Z. <i>et al.</i> , <i>Int. J. Cancer</i> .	“Engineering high affinity humanized anti-p185 ^{HER2} /Anti-CD3 bispecific F(ab') ₂ for efficient lysis of p185 ^{HER2} overexpressing tumor cells”	28 de Julio de 1995
D3	WO/2003/087131	“Anti-HER2 antibody variants”	23 de octubre de 2003.

El documento D1¹ divulga moléculas de unión a CD3 capaces de unirse a CD3 humana y no humana, y en particular a moléculas que tienen reactividad cruzada con CD3 de un mamífero no humano (por ejemplo, un mono cynomolgus). Además, se divulga el uso de tales anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de este en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias entre otras afecciones (Resumen).

El documento D2² divulga una variante del anticuerpo biespecífico humanizado anti-p185^{HER2}/anti-CD3, BsF(ab')₂ vI, el cual redirecciona la actividad citotóxica de las células

¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2012162067A2&KC=A2&FT=D>.
² Zhu Z. *et al.*, 1995. Engineering high affinity humanized anti-p185HER2/Anti-CD3 bispecific F(ab')₂ for efficient lysis of p185HER2 overexpressing tumor cells. *Int. J. Cancer*. Vol. 62, Pág. 319 - 324. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7628874>.

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

T humanas in vitro contra las células tumorales de mama humanas que sobreexpresan el producto del protooncogen pl85^{HER2}/neu (c-erbB-2) (Resumen).

El documento D3³ divulga variantes de anticuerpos anti-HER2 que presentan sustituciones en los residuos de aminoácidos comprendidos en los dominios variables de las cadenas pesada y ligera (Resumen).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- HER2 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis secuencias de regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 - respectivamente: (...)”* (Radicado N° NC2018/0009175 del 30 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D2
Anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3	Anticuerpo biespecífico del tipo BsF(ab') ₂ que se une a HER2 y CD3 (Resumen - Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
Comprende (a) un brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a HER2 (p185 ^{HER2}) (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
Comprende (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión.	Comprende un dominio de unión a CD3, que es una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4).
Comprende seis secuencias de regiones hipervariables HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 de SEQ ID NO: SEC ID N°: 23, 183, 25, 26, 27, y 28 respectivamente (Brazo anti-CD3 de UCHT1).	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, que divulga un anticuerpo biespecífico del tipo BsF(ab')₂ que se une a HER2 y CD3, en donde el primer brazo anti-HER2 comprende un primer dominio de unión que es una versión humanizada huMAb4D5-8 derivada del anticuerpo monoclonal Ab p185^{HER2}, 4D5 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4); y el segundo brazo de unión anti-CD3 comprende un segundo dominio de unión que corresponde a una versión humanizada (v1 o v9) o quimérica del anticuerpo murino anti-CD3, denominado UCHT1 (Pág. 319, Col. 2, Párr. 4). En este sentido, vale aclarar que tanto el brazo anti-HER2 (4D5) como el brazo anti-CD3 (UCHT1) divulgados en la mencionada anterioridad, corresponden a los mismos dominios de unión a antígeno empleados por el solicitante para el diseño de los anticuerpos biespecíficos HER2/CD3, en donde el brazo anti-HER2 se caracteriza por las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 según las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 a 174; y el brazo anti-CD3 se caracteriza por las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 según las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 a 28. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

³<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03087131A2&KC=A2&FT=D>.

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: *“Un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- HER2 que comprende un primer dominio de unión, comprendiendo el primer dominio de unión las siguientes seis HVR: (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169; (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170; (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171; (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172; (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; y (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y (...).”* (Radicado N° NC2018/0009175 del 30 de agosto de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3.	Molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a HER2 (Pág. 10, Párr. [0025]).	Anticuerpo biespecífico que comprende un primer brazo de unión a ErbB2 (HER2) y alternativamente comprende un segundo brazo de unión a CD3 (Pág. 27, líneas 9 a 21).
Comprende un brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión con las siguientes seis HVR: (a) una HVR-H1 de SEQ ID NO: 169; (b) una HVR-H2 de SEQ ID NO: 170; (c) una HVR-H3 de SEQ ID NO: 171; (d) una HVR-L1 de SEQ ID NO: 172; (e) una HVR-L2 de SEQ ID NO: 173; y (f) una HVR-L3 de SEQ ID NO: 174.	No registra	Estructura aminoácida de las CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) y de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-HER2 denominado 4D5 (Fig. 1A – 1B).
Comprende un brazo anti-CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6	Comprende un brazo anti-CD3 que se une a un epítipo en CD3 (Pág. 8 a 10, Párr. [0018 a 0025]).	Alternativamente comprende un segundo brazo de unión a CD3 (Pág. 27, líneas 9 a 21).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga moléculas de unión o diacuerpos capaces de unirse inmuno-específicamente a CD3, y a un antígeno de superficie celular, receptor o ligando receptor, en el que el antígeno, receptor o ligando receptor puede ser seleccionado del grupo que consiste de HER2/neu, B7-H3, CD20, PSMA, IGF-1R., Ep-CAM; o es una molécula implicada en una asociación de células T o B que conduce a la activación de dichas células originando una respuesta inmune adaptativa (Pág. 10, Párr. [0025 - 0026]). En realizaciones particulares se indica el desarrollo de diacuerpos DART™ específicos para HER2/neu y CD3 (Pág.100, Ejemplo 9).

Finalmente, el documento D1 divulga un ácido nucleico aislado que codifica los anticuerpos biespecíficos; 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 biespecífico (Pág. 72, Párr. [0177]); y los métodos de preparación de los mismos (Párr. [0061] – [0091]).

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3 divulgado de D1 consiste en la estructura aminoácida que caracteriza el brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión con las siguientes seis HVR: (a) una HVR-H1 de SEQ ID NO: 169; (b) una HVR-H2 de SEQ ID NO: 170; (c) una HVR-H3 de SEQ ID NO: 171; (d) una HVR-L1 de SEQ ID NO: 172; (e) una HVR-L2 de SEQ ID NO: 173; y (f) una HVR-L3 de SEQ ID NO: 174.

No es posible evidenciar o atribuir un efecto técnico a cualquier molécula de anticuerpo biespecífica HER2/CD3, tal y como se reclama en la reivindicación independiente, dado que dicha molécula de anticuerpo no se encuentra definida a partir de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida completa del brazo anti-CD3; que caracteriza el segundo dominio de unión a antígeno del anticuerpo biespecífico reivindicado. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse a CD3 y a HER2 divulgado en el documento D1, para producir un anticuerpo biespecífico caracterizado por: (a) un brazo anti-HER2 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti-CD3 que comprende un segundo dominio de unión alternativo?

Sin embargo, la estructura aminoácida de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) del brazo anti-HER2 del anticuerpo biespecífico desarrollado en la presente solicitud, ya está divulgada en el documento D3 que se refiere a la estructura aminoácida de las CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) y de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-HER2 denominado 4D5 (Fig. 1A – 1B) las cuales presentan 100% de identidad y cobertura con respecto a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 a 174 que caracterizan las CDRs VL/VH del brazo de unión anti-HER2 reivindicado (Ver Fig. 1).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_CDR_L1_S172	-----RASQDVNTAVA	11
D3_CDR_L1_S172	-----RASQDVNTAVA	11
SOLICITUD_CDR_L2_S173	-----SA--SFLYS--	7
D3_CDR_L2_S173	-----SA--SFLYS--	7
SOLICITUD_CDR_H1_S169	-----DTYIH-----	5
D3_CDR_H1_S169	-----DTYIH-----	5
SOLICITUD_CDR_L3_S174	----QQHYTTPPT-----	9
D3_CDR_L3_S174	----QQHYTTPPT-----	9
SOLICITUD_CDR_H2_S170	RIYPTNGYTRYADSVKG---	17
D3_CDR_H2_S170	RIYPTNGYTRYADSVKG---	17
SOLICITUD_CDR_H3_S171	--WGGDGFYAMDY-----	11
D3_CDR_H3_S171	--WGGDGFYAMDY-----	11

Figura 1. Alineamientos entre las secuencias de aminoácidos de las CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) y de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-HER2, 4D5, divulgadas en D3, y las secuencias SEQ ID NO: 169 a 174 que caracterizan las CDRs del brazo de unión anti-HER2 reivindicado.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti-HER2 denominado 4D5 del documento D3 en la molécula de unión o diacuerpo capaz de unirse específicamente a CD3 y a HER2 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

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

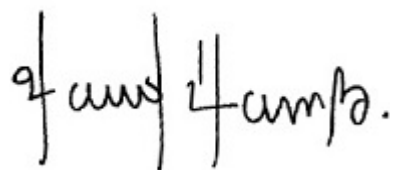
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2012/162067	5	Nivel Inventivo
D2	Zhu Z. <i>et al.</i> , <i>Int. J. Cancer.</i>	1 a 4	Novedad
D3	WO/2003/087131	5	Nivel Inventivo

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
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009685		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2014/070951		17 de diciembre de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
17 de diciembre de 2013				X					
Solicitante									
GENENTECH 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 5
Palabras clave utilizadas	Antibod*, bispecific antibodies, anti-cluster of differentiation 3 (CD3), HER2, CD340, MLN19, TKR1, Cell proliferative disorders, cancer.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/32, A61K 39/395, A61P 35/00, A61P 37/00.

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	CO15086092	17/04/2015	-	-	A
EPO	WO2012162067	29/11/2012	5	Pág. 8 a 10, Párr. [0018 a 0025] - Pág.100, Ejemplo 9.	Y
	US5821337	13/10/1998	-	-	A
	WO2008119566	9/10/2008	-	-	A
	WO2011143545	17/11/2011	-	-	A
	WO2010114940	07/10/2010	-	-	A
	Zhu Z. <i>et al.</i> , 1995.	28/07/1995	1 a 4	Resumen - Pág. 319, Col. 2, Párr. 4.	X
	Kiewe P. <i>et al.</i> , 2005	01/06/2005	-	-	A
USPTO	US2005095243	5/05/2005	-	-	A
	Kipriyanov <i>et al.</i> , 1999.	15/10/1999	-	-	A
Patbase	US2006165702	27/07/2006	-	-	A
	US2009191201	30/07/2009	-	-	A
	US2010076178	25/03/2010	-	-	A
	US2013039913	14/02/2013	-	-	A
	US2012034160	09/02/2012	-	-	A
	US2014302037	09/10/2014	-	-	A
STNext	WO2014044872	27/03/2014	-	SEQ ID NO: 46	A
	WO2003087131	23/10/2003	5	Pág. 27, líneas 9 a 21 - Fig. 1A – 1B - SEQ ID NO: 2.	Y
	WO2003068801	21/08/2003	-	SEQ ID NO: 14	A

Oficio N° 9982 de 13 de septiembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2019/0009685

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Zhu Z. <i>et al.</i> , 1995. ENGINEERING HIGH AFFINITY HUMANIZED ANTI P185HER2/ANTI-CD3 BISPECIFIC F(AB')2 FOR EFFICIENT LYSIS OF P185HER2 OVEREXPRESSING TUMOR CELLS. International Journal of Cancer, 19950728 John Wiley & Sons, Inc, US. Vol: 62, Nr: 3, Page(s): 319 – 324.
	Kiewe P. <i>et al.</i> , 2005. Phase I trial of the trifunctional anti-HER2 x anti-CD3 antibody ertumaxomab in metastatic breast cancer. PROGRAM/PROCEEDINGS - AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY.ASCO, 20050601 THE SOCIETY, US. Vol: 23, Nr: 16S, Page(s): 2530.
	Kipriyanov <i>et al.</i> , 1999. " Bispecific Tandem Diabody for Tumor Therapy with Improved Antigen Binding and Pharmacokinetics" , J. Mol. Biol. (1999) 293, 41-56.
	(2) Categorías de documentos citados
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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. “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. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.	
Fecha del reporte de búsqueda: 12/09/2019	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	