

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Segundo Examen de Fondo)**

1. 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.
2. Una composición que comprende:
  - a) un primer ácido nucleico que codifica dicho primer monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 1;
  - b) un segundo ácido nucleico que codifica dicho segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 1; y
  - c) un tercer ácido nucleico que codifica dicha cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las Reivindicación 1.
3. Una composición que comprende:
  - a) un primer vector de expresión que comprende dicho primer ácido nucleico de la Reivindicación 2;
  - b) un segundo vector de expresión que comprende dicho segundo ácido nucleico de la Reivindicación 2; y
  - c) un tercer vector de expresión que comprende dicho tercer ácido nucleico de la Reivindicación 2.
4. Una célula que comprende la composición de la Reivindicación 2 o 3.
5. Una célula que expresa el anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1.
6. Un método para preparar un anticuerpo heterodimérico que comprende cultivar la célula de la Reivindicación 4 o 5 y aislar dicho anticuerpo heterodimérico.
7. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1.

\*\*\*\*\*

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re.: Expediente No. NC2017/0005388**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS  
HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20”**

**Solicitante: XENCOR INC.**

**Nuestra Ref.: P2017/000093**

**RESPUESTA AL OFICIO No 2344, NOTIFICADO EL 10 DE ABRIL DE 2019**

**(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de febrero de 2019 en respuesta al primer examen de fondo. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 20 y 24;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 7 equivalen a las antiguas Reivindicaciones 21 a 23 y 25 a 28;
- las dependencias se adecuaron teniendo en cuenta las reivindicaciones eliminadas y las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- El Despacho señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud 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.

b- Al respecto, me permito modificar el título de la presente solicitud teniendo en cuenta las amables sugerencias dadas por el Despacho por:

“ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE  
SE UNEN A CD3/CD20”

3. a- El Despacho señala que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo carecen de claridad y concisión por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo, porque no se refiere a un anticuerpo heterodimérico biespecífico de unión a CD3 y CD20. La combinación de cada uno de sus doce CDR's de unión a los antígenos comprende hasta 18 posibles secuencias de cuyas combinaciones resulta una innumerable cantidad de estructuras 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, la SIC sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de la materia reclamada;
- 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 lo cual, la SIC sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de las regiones Fc variantes soportadas;
- la Reivindicación 18 no es concisa y no está sustentada en el Capítulo Descriptivo porque define las regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) del dominio de unión a CD3 mediante la referencia a combinaciones de entre 31 posibles secuencias para las VH y 33 posibles secuencias para las VL, las cuales resultarían en 1056 posibles combinaciones, todas las cuales no encuentran sustento en la solicitud.

b- i) 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.

ii) Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, me permito nuevamente resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste y no solamente las modalidades específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención, tal y como ahora se define en la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 21).

iii) Por lo tanto, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona versada en la materia pueda 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, no obstante, 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, XENP14388, 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), se modo que se solicita hacer las aclaraciones que corresponda.

b- Al respecto, respetuosamente me permito aclarar que dadas las drásticas limitaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio y teniendo en cuenta que ahora se reclama el anticuerpo heterodimérico ENP1367 que comprende las SEQ ID NO: 324; SEQ ID NO: 323; y SEQ ID NO: 325 la invención divulga la información de manera suficientemente completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada y reproducirla sin acudir a

experimentación adicional. Por consiguiente, respetuosamente me permito señalar de esta manera que el Capítulo Descriptivo satisface los requisitos de claridad y soporte establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a una persona medianamente verada en la materia comprender y reproducir la presente invención.

5. a- i) El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2014/0288275 (D1) y US2014/0161790 (D2).

El Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano porque describe un anticuerpo heterodimérico dirigido a CD3 y CD20. El Despacho señala que las CDR anti-CD3 del scFv descrito en D1 son idénticas a las CDR anti-CD3 de la presente invención. La diferencia entre el anticuerpo reclamado y el anticuerpo divulgado en D1 es el 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.

Sin embargo, no hay ningún efecto técnico asociado a esta diferencia y el Capítulo Descriptivo no revela ningún resultado relacionado con los anticuerpos biespecíficos anti-CD3/CD20, 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.

En consecuencia, el problema técnico que pretende resolver esta invención correspondería a *“¿cómo modificar el anticuerpo heterodimérico conocido en D1 para obtener un anticuerpo heterodimérico alternativo?”*

A su vez, D2 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, 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, idénticas a las CDRs del anticuerpo anti-CD20 reivindicado. Además, D2 enseña que los anticuerpos pueden modificarse para diseñar diferentes estructuras, como los anticuerpos biespecíficos. Así mismo, 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, o una variante seleccionada de las Figuras 31 y 32. D1 también divulga 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.

Adicionalmente, el Despacho establece que D1 divulga el anticuerpo heterodimérico biespecífico unión a CD3 que puede tener como segundo blanco de unión cualquier antígeno como por ejemplo CD20.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada por estos documentos para usar los CDR anti-CD20 de D2 en el anticuerpo anti-CD3/CD20 de D1, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, la Reivindicaciones 2 a 28 no mencionan alguna característica que junto con las características de la Reivindicación 1 aporten al nivel inventivo al anticuerpo reivindicado. Por lo cual, la materia reivindicada se considera obvia.

ii) Respecto a mis argumentos presentados como respuesta al primer examen de fondo, el Despacho señala 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.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, en primer lugar, es importante resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama un anticuerpo heterodimérico (también denominado XENP13676 o XmAb13676) 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.

Cuyas secuencias se encuentran definidas en la Figura 74 del Capítulo Descriptivo, útil en el tratamiento del cáncer incluidos la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin (LNH).

ii) De otro lado, me permito insistir 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 heterodimerico 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.

iii) Adicionalmente, me permito resaltar los resultados presentados en las Figuras 115B y 119, en donde se evidencia la afinidad del anticuerpo reivindicado así como su actividad antitumoral y baja inducción de IL-6. Específicamente, en la Figura 115B (cuya descripción se encuentra en el párrafo [00139] del Capítulo Descriptivo) se presenta el ensayo de citotoxicidad de células T, en donde se evidencia una reducción del porcentaje CD19+ en células Jeko a una concentración mayor a 1 ng/mL del anticuerpo reivindicado. En este caso, una reducción en las células CD19+ significa que las células T tratadas con el anticuerpo XENP13676 muestran un aumento de la citotoxicidad, que es el mecanismo de acción deseado (por ejemplo, las células T redirigidas atacarán a las células tumorales y las matarán). De modo similar, en la Figura 119 (cuya descripción se encuentra en el párrafo [00143] del capítulo Descriptivo) se muestran los resultados del estudio de agotamiento huPBL-SCID-Ig. En este ensayo, la integración del sistema inmune humano en ratones inmunodeficientes se da mediante la inyección de leucocitos de sangre periférica humana usando buffer fosfato salino (PBS) como control. La evidente reducción tanto de IgM como de Ig2 demuestra la eficacia del anticuerpo XENP13676. Los resultados demuestran que el dominio de unión CD20 se expresa altamente en células tumorales B, incluidas la leucemia linfocítica crónica (LLC) y las células de linfoma no Hodgkin (LNH). Entre tanto, el dominio de unión CD3 activa las células T para la destrucción altamente potente y dirigida de las células tumorales que expresan CD20.

Los resultados anteriores demuestran las razones por las cuales el anticuerpo heterodimérico de la presente invención ha sido seleccionado para avanzar hacia las pruebas clínicas, lo que por sí solo muestra que la evidencia técnica es suficiente para mostrar el nivel inventivo,<sup>1,2</sup> y además demuestran los resultados positivos inesperados respecto al arte previo. Como tal, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto 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.

Adicionalmente, la información de las figuras incluyendo las características técnicas de cada ensayo se describen en la sección “Breve descripción de los dibujos”, las cuales pueden ser totalmente entendidas por una persona medianamente versada en la materia. También se debe mencionar que en las Figuras 115B y 119 se presentan claramente las líneas de significancia estadística. Por lo tanto, el Capítulo Descriptivo muestra de forma clara el efecto técnico del anticuerpo heterodimérico reclamado en la presente invención cumpliendo con el requisito de claridad y suficiencia para permitirle a la persona medianamente versada en la materia, reproducir la invención.

Además, si bien es cierto que D2 divulga un anticuerpo anti CD-20, no se hace mención alguna sobre la posibilidad de modificar dicho anticuerpo para conferirle especificidad anti-CD3. Particularmente, D2 divulga composiciones de inmunoglobulina con larga vida media in vivo. Las composiciones de inmunoglobulinas de la presente invención comprenden variantes Fc de un polipéptido que incluye al menos una modificación en la región Fc del polipéptido (párrafo 0007). En particular los anticuerpos divulgados en D2 especificidad para antígenos seleccionados del grupo VEGF, TNF, Her2, EGFR, NGF, CD20, IgE, RSV, IL-6R, B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) (párrafo 0011).

Por lo tanto, contrario a la observación elevada por el Despacho, el arte previo citado no contiene elementos que motiven a una persona medianamente versada en la materia a sintetizar un anticuerpo biespecífico anti-CD3/CD20 con la estructura particular definida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, el nivel inventivo de una patente debería reconocerse cuando la materia reclamada no se deriva de manera obvia del arte previo. En el presente caso, es claro que las características estructurales de la materia reclamada en la presente solicitud no se derivan de manera obvia de las enseñanzas de D1 y D2, por lo que su nivel inventivo debe ser reconocido.

---

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02924402?term=13676&rank=1>

<sup>2</sup> <https://www.xencor.com/pipeline/1537-2/>

6. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Despacho han sido superadas y por consiguiente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por examen adicional.