

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2018/0001149

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA BCMA Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA BCMA Y CD3”

Solicitante: ENGMAB SARL.

Nuestra Ref.: P2018/000014

RESPUESTA AL OFICIO No. 8797, NOTIFICADO EL 22 DE AGOSTO DE 2019

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo 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 en respuesta al examen de forma. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado se modifica de la siguiente manera:

- se eliminan las Reivindicaciones 5 y 13;
- se introducen la nueva Reivindicación 4 la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 2;
- se introduce la nueva Reivindicación 13 la cual encuentra soporte en la página 27 (líneas 16 a 26) y en la página 94 (líneas 20 a 22) del Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 y 3 se modifican de modo que ahora están limitadas a las secuencias de los CDRs de los mAb22 y mAb42;
- las nuevas Reivindicaciones 2 y 4 (antigua Reivindicación 2) se limitan a los secuencias VH y VL del mAb22 y el mAb42;

- la nueva Reivindicación 3 se modifica de modo que ahora incorpora las secuencias de los CDRs de la antigua Reivindicación 5;
- las Reivindicaciones 6 y 7 se modifican para especificar que el sistema de numeración de las sustituciones en las posiciones 147 y 213 es de acuerdo al índice EU de Kabat.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen 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, estas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 13 reclama materia no patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión 486;
- la Reivindicación 1 no es clara ya se refiere a un anticuerpo monoclonal definido mediante dos CDRs de secuencias fijas y seis opciones de secuencias para sus restantes cuatro CDRs. Sin embargo, dichas secuencias no se encuentran separadas por el conector “o” sino por el conector “y” por lo que no pueden interpretarse como opcionales sino como incluidas;
- la Reivindicación 3 no es concisa porque no define estructuralmente el dominio de unión a CD3, de modo que la reivindicación abarca cualquier secuencia para el mismo. Sin embargo, la solicitud únicamente explora secuencias específicas para el dominio de unión a CD3;
- la Reivindicación 4 no es concisa porque se refiere a las regiones variables y a las regiones constantes del dominio de unión a CD3 mediante la expresión “*en donde los dominios variables (...) o los dominios constantes (...) se reemplazan entre sí*”, la cual no define de manera precisa la estructura de la molécula;
- la Reivindicación 9 no es clara ya que se refiere al anticuerpo biespecífico anti-CD3 y BCMA y pretende caracterizarlo mediante tres opciones para sus conjuntos de regiones de cadena pesada y ligera. Sin embargo, las SEQ ID NO: 49, 52 y 55 comprenden no solo la región VL del anti-CD3 sino también la región VH del anti-BCMA, en tanto que la región VH del anti-BCMA de SEQ ID NO: 50 solo comprende los CDRs de unión SEQ ID NO: 17 y 22, es decir, que la secuencia

para el CDRH1 es diferente de las opciones incluidas en la reivindicación independiente.

ii) Adicionalmente, el Despacho argumenta que el Capítulo Descriptivo no divulga suficientemente completa la materia reclamada para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla porque se reclaman anticuerpos biespecíficos de unión a los antígenos BCMA y CD3, sin (i) definir todas sus características técnicas estructurales para su dominio de unión a CD3, por lo que comprendería cualquier estructura para este dominio, así mismo, (ii) se reclaman estructuras en las cuales el dominio Fab de unión a CD3 y el dominio Fab de unión a BCMA encuentran unidos en su extremo C-terminal al N-Terminal del dominio Fc y se reclaman receptores de antígeno quiméricos (CAR) que comprenden un dominio de reconocimiento dirigido a BCMA y una porción de activación a célula T.

Sin embargo, el Capítulo Descriptivo solo divulga el desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para anticuerpos biespecíficos cuyo dominio de unión a CD3 comprende los seis CDR's de unión con las SEQ ID NOs: 1 a 6, dichos anticuerpos presentan uno o dos fragmentos de unión al antígeno (Fab) para BCMA y un único fragmento de unión al antígeno (Fab) para CD3, siendo dichos dominios Fab componentes de una única cadena. Es decir, que las cadenas ligeras y pesadas de cada uno de los dominios de unión están unidas en sus dominios N-terminal y/o C-terminal y, el dominio Fc está unido solamente a una de las regiones Fab ya sea BCMA o CD3. En consecuencia, no existe evidencia para receptores de antígeno quiméricos (CAR), estructuras con secuencias diferentes para el dominio de unión a CD3 o estructuras en las cuales el dominio Fc se une a ambos Fab (Pág. 33, Fig. 3, Pág. 121, Ej. 4).

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminan las Reivindicaciones 5 y 13, por lo cual considero superas las objeciones al respecto.

ii) De otro lado, me permito mencionar que únicamente con el ánimo de facilitar el trámite, la Reivindicación 1 se limitó a las secuencias de los CDRs los anticuerpos monoclonales Amb22 y Amb42. Adicionalmente, la Reivindicación 1 se modificó para especificar que el anticuerpo biespecífico comprende “una combinación de CDR1H, CDR2H, CDR1L y CDR2L de a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la

SEQ ID NO: 26; o b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28”, de tal forma que la materia reclama ahora resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien entenderá que las secuencias que definen los anticuerpos deben seleccionarse de una combinación de las secuencias reclamadas. Además, las modificaciones introducidas limitan estructuralmente el alcance reclamado a unas secuencias específicas definidas que se encuentran dentro del concepto inventivo desarrollado y están enteramente sustentadas en el Capítulo Descriptivo tal como lo solicita el Artículo 30, inciso primero de la Decisión 486.

Adicionalmente, de igual forma que se hizo para la Reivindicación 1, me permito resaltar las modificaciones introducidas en la Reivindicación 3 en la cual ahora se especifica que el dominio de unión a CD3 comprende una región VH que comprende una CDR1H de SEQ ID NO: 1, una CDR2H de SEQ ID NO: 2 y una CDR3H de SEQ ID NO: 3 y una región VL que comprende una CDR1L de SEQ ID NO: 4, una CDR2L de SEQ ID NO: 5 y una CDR3L de SEQ ID NO: 6, cuyo soporte se encuentra en la página 22 (líneas 18 a 28) del Capítulo Descriptivo. En consecuencia, el dominio de unión a CD3 está ahora por sus características estructurales esenciales, con lo cual, considero superada la objeción elevada por el Despacho.

De manera similar, la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) ahora incorpora las características estructurales de las regiones variables en virtud de su dependencia respecto a las actuales Reivindicaciones 3 y 4. Adicionalmente, la Reivindicación 5 se modificó para aclarar que la cadena ligera es una cadena ligera cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL y la cadena pesada es una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VL y un dominio constante CH1; o la cadena ligera es una cadena ligera cruzada que comprende un dominio variable VL un dominio constante CH1 y la cadena pesada es una cadena pesada cruzada que comprende un dominio variable VH y un dominio constante CL. Esta estructura se ilustra en la Figura 2A de la presente solicitud y el soporte para esta modificación se encuentra en la página 33 (líneas 19 a 26) del Capítulo Descriptivo. Además, las modificaciones introducidas en la Reivindicación 8 en la cual se define con precisión la estructura del anticuerpo, es decir, se define el Fab del anticuerpo anti-CD3 y los extremos enlazantes N terminal y C terminal de los anticuerpos anti-CD3 y BCMA.

A su vez, con respecto a las objeciones sobre la Reivindicación 9, me permito señalar las modificaciones introducidas en dicha reivindicación en la cual, para evitar cualquier duda con respecto a su interpretación, se hizo dependiente de la Reivindicación 3 y se eliminaron

las referencias a las SEQ ID NOs: 48, 49, 50 y 51. Sin embargo, me permito señalar que en el Anexo A del presente memorial el cual proporciona las secuencias anotadas del anticuerpo biespecífico de acuerdo con la Reivindicación 9 modificada, en la que se identifica la ubicación de las CDR y las regiones variables de los anticuerpos anti-BCMA de acuerdo con las Reivindicaciones 1 y 2 y las regiones variables del anticuerpo anti-CD3 de acuerdo con la Reivindicación 3. Específicamente, como se ilustra en el anexo A, las secuencias reclamadas en la Reivindicación 9 corresponden a un anticuerpo biespecífico que comprende dos Fabs anti-BCM y un Fab anti-CD3, en donde el Fab anti-CD3 comprende una cadena pesada cruzada y una cadena ligera en la cual los dominios VH y VL han sido intercambiados, tal y como se ilustra en la Figura 2A de la presente solicitud. Por lo tanto, la materia reclamada en la Reivindicación 9 es completamente clara.

Por lo tanto, la materia reclamada esta apropiadamente definida y en consecuencia, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de la materia reclamada, por lo que considero superadas todas las objeciones respecto a la falta de claridad y suficiencia del Capítulo Reivindicatorio.

iii) Con respecto a la supuesta falta de sustento del Capítulo Descriptivo, difiero respetuosamente de la opinión emitida por el Despacho. En particular, como se indicó anteriormente, las características estructurales del dominio de unión CD3 están ahora definidas sus seis CDRs de SEQ ID NOs: 1 a 6. Además, con respecto a la estructura del anticuerpo usada en los ejemplos, me permito respetuosamente señalar que el Despacho se equivoca en sugerir que el dominio Fc esta enlazado solamente a un dominio Fab y que el dominio Fab comprende una sola cadena de anticuerpo. El formato del anticuerpo en los ejemplos está ilustrado en la Figura 2A de la presente solicitud. Esta estructura se reclama en las Reivindicaciones 7 y 8 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Como se muestra en la Figura 2A, este anticuerpo biespecífico comprende un Fab (es decir, comprendiendo una cadena pesada y una cadena ligera) de un anticuerpo CD3, dos Fabs (es decir, comprendiendo una cadena pesada y una cadena ligera) de un anticuerpo anti-BCMA, un Fc (es decir, un dímero Fc). El N-terminal de la primera porción del Fc esta enlazado con el C-terminal del Fab del anticuerpo anti-CD3 y el N-terminal de la segunda porción esta enlazada con el C-terminal de uno de los Fabs del anticuerpo anti-BCMA. El C-terminal del segundo Fab del anticuerpo anti-BCMA esta enlazado con el N-terminal del Fab del anticuerpo anti-CD3. Por consiguiente, el Fc de los anticuerpos de acuerdo con los Ejemplos está enlazado a ambos fragmentos Fab del BCMA y del CD3. Por lo tanto, y sin perjuicio de lo anterior, las Reivindicaciones 7 y 8 se modificaron para definir más

claramente esta estructura. La el soporte para esta modificación se encuentra en la Figura 2A de la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito resaltar que el concepto inventivo de la presente invención no se limita a anticuerpos que tienen el formato exacto descrito en los Ejemplos, puesto que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. El cual en el presente caso se refiere a fragmentos de unión a BCMA (es decir, anticuerpos y CAR) que exhiben efectos técnicos ventajosos, tales como una mayor afinidad de unión a BCMA y una potencia de muerte mejorada de las células plasmáticas de mieloma múltiple de la médula ósea. Una persona experta no tendría dificultades para comprender la aplicación de tales restos de unión a BCMA en formatos adicionales, tales como CAR. Así, las modalidades que contienen elementos adicionales caen dentro del alcance de la invención y deberían estar cubiertas equitativamente por las reivindicaciones. Consecuentemente, las reivindicaciones no necesitan reclamar elementos no esenciales de la invención, sino solamente los rasgos y características que las distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el solicitante tiene derecho. Además, el inventor no está obligado a limitar la invención solo a lo que se describe en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, ya que como se mencionó previamente, éstos son ilustrativos más que limitativos, y tienen el único propósito de mostrar a la persona medianamente versada en la materia algunas de las posibles modalidades de desarrollar la invención, de modo que la persona medianamente versada en la materia entendería claramente que éstas no son las únicas modalidades posibles de la materia reivindicada.

Los métodos para producir anticuerpos y anticuerpos biespecíficos según la invención se muestran, por ejemplo, en las páginas 99 a 115 y en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo. Además, los CAR y los formatos de anticuerpos biespecíficos alternativos son conocidos en la técnica, y los métodos para generar CAR y anticuerpos biespecíficos que comprenden las secuencias reivindicadas están dentro del conocimiento general común de persona medianamente versada en la materia.

Por lo tanto, la materia reclamada esta apropiadamente definida y en consecuencia, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de la materia reclamada. Por todo lo anterior, considero que las objeciones elevadas por el Despacho en su examen de fondo con respecto a falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486.

3. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 1 a 12, no revisten nivel inventivo a la luz de las patentes WO2014122144 (D1) y WO2014140248 (D2).

El despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1 a 12 porque divulga un anticuerpo que se une específicamente a BCMA caracterizado porque comprende: una VH SEQ ID NO: 19 y una VL SEQ ID NO: 29 (MAB 83A10) (Pág. 8, líneas 21 a 23). En donde la SEQ ID NO: 19 y la SEQ ID NO: 29 son 97,5% y 97% idénticas a las respectivas SEQ ID NO: 10 y 13 de la solicitud, según se evidencia en las Figuras 1 y 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

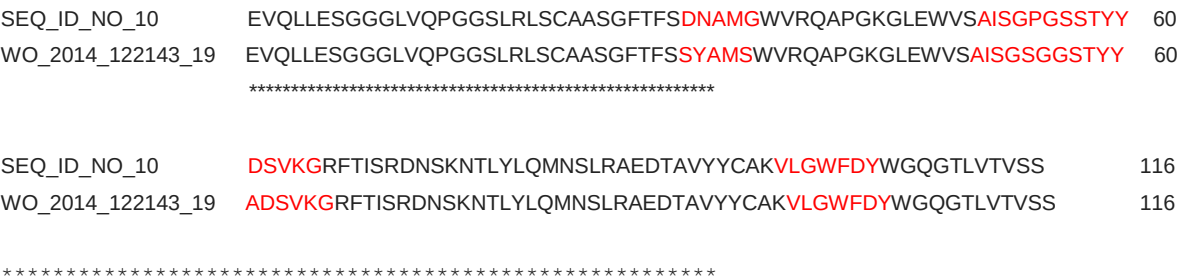


Figura 1: Alineamiento entre la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 10 de la solicitud y la región variable de cadena pesada (WO2014/12214319) del documento D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment



Figura 2: Alineamiento entre la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 13 de la solicitud y la región variable de cadena ligera (WO2014/12214329) del documento D1.

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en siete sustituciones de aminoácidos dentro de los CDR's de unión al antígeno: S30D y S34G en el CDR1H, S54P y G56S en el CDR2H, S32Y en el CDR1L, Y50S y S53G en el CDR2L. El efecto que se logra al incluir dichas mutaciones en los CDR's de unión es una disminución en la constante de disociación (KD) determinada

por resonancia de plasmón superficial que resulta en un incremento en la afinidad al antígeno con valores entre $2,17 \times 10^{-9}$ hasta $5,16 \times 10^{-11}$ (Pág. 117-120, Ej. 2).

Por lo tanto, de acuerdo con el Despacho el problema técnico que pretende resolver la presente invención se puede formular así: *“Cómo modificar el anticuerpo conocido en el documento D1 para obtener un anticuerpo más afín al antígeno”*.

Sin embargo, el Despacho argumenta que D2 divulga un método útil para la identificación de ciertos residuos de moléculas de unión que pueden ser preferentemente mutados conocido como: “Mutagénesis por escaneo de Alanina”, en el que un residuo o grupo de residuos que se consideran blanco de la molécula de unión, por ejemplo, residuos cargados son reemplazados por residuos neutros o cargados negativamente como Alanina y polialanina para afectar la interacción de los aminoácidos con el epítipo, aquellas locaciones que demuestren sensibilidad funcional a las sustituciones son luego refinadas mediante la introducción de otras variantes en dichos sitios y, las variantes obtenidas son analizadas para evaluar la actividad deseada, dichas variantes tienen entre 1 a 10 sustituciones en residuos de aminoácidos de gran interés como los CDR's (Pág.26, líneas 19-35).

En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia siguiendo alguno de los métodos de mutagénesis empleados para la modificación de anticuerpos anti-BCMA del documento D2, estaría motivada a mutar los residuos de los CDR's del anticuerpo 83A10 del documento D1 para llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 1.

Adicionalmente, D1 divulga un anticuerpo biespecífico hacia dos antígenos CD3 y BCMA humano en donde los dominios variables ligeros y pesados VL y VH o los dominios constantes CL y CHI se reemplazan entre sí (Pág. 70, Reivindicación 1), un método para la preparación de un anticuerpo biespecífico que comprende: a) transformar una célula huésped con los vectores que comprenden las moléculas de ácido nucleico que codifican las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo en donde los dominios variables y pesados VL y VH o los dominios constantes CL y CHI se reemplazan entre sí, b) cultivar la célula huésped bajo condiciones que permitan la síntesis del anticuerpo, c) recuperar dicha molécula de anticuerpo a partir de dicho cultivo (Pág. 73, Reivindicación 16), una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico (Pág. 73, Reivindicación 18) y receptores de antígeno quimérico que comprenden un motivo de reconocimiento a BCMA y un motivo de activación de células T (Pág. 2, Líneas 33 y 34).

Para el Despacho, la Reivindicaciones 2 a 12 no mencionan características que aporten nivel inventivo al anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo que la materia reclamada en la presente invención se considera obvia y en consecuencia no tiene nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito nuevamente llamar la atención del Despacho a las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en el cual, la Reivindicación 1 de la presente invención está dirigida a un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno de maduración de células B humanas (BCMA), en donde el anticuerpo comprende una CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y una combinación de CDR1H, CDR2H, CDR1L y CDR2L de

a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26; o

b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28.

Por lo tanto, la materia reclamada en la presente invención se refiere a anticuerpos monoclonales y biespecíficos y a un receptor de antígeno quimérico que comprende los seis CDRs de los anticuerpos **mAb22** y **mA42**. Es decir, que la materia reclamada se refiere a motivos de unión (anticuerpos y CARs) que exhiben efectos técnicos ventajosos como mayor afinidad de unión a BCMA y una potencia de muerte mejorada de las células plasmáticas de mieloma múltiple en la médula ósea. Sorprendentemente, las secuencias mencionadas en el Capítulo Reivindicatorio (es decir, las CDRs de mAb22 y mAb42) exhiben propiedades inesperadas y beneficiosas en comparación con el anticuerpo anti-BCM del documento D1 (anticuerpo 83A110).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones emitidas por el Despacho relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹.

La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. El Despacho identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicaciones 1 a 12, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

D1 divulga anticuerpos biespecíficos que se unen específicamente a CD3ε y al dominio extracelular BCMA humano caracterizado porque el valor para la EC50 de unión del anticuerpo anti-BCMA a células H929 es de 15 nM o menor (página 3, líneas 15 a 25). En particular, D1 divulga que la porción del anticuerpo que se une específicamente a CD3 comprende un dominio variable VH que comprende los CDRs de cadena pesada CDR1 de SEQ ID NO: 1, CDR2 de SEQ ID NO: 2 y CDR de SEQ ID NO: 3 y un dominio variable VL que comprende la CDRs de cadena ligera de CDR1 de SEQ ID NO: 4, CDR2 de SEQ ID NO: 5 y CDR3 de SEQ ID NO: 6 del anticuerpo anti-CD3. D1 divulga que la porción del anticuerpo que se une específicamente a CD3 está caracterizada en que los dominios variables son de SEQ ID NO: 7 (VH) y SEQ ID NO: 8 (VL) (página 6, líneas 25 a 30). En particular, una de las 10 modalidades de D1 divulga que la porción del anticuerpo que se une específicamente a BCMA comprende una VH de SEQ ID NO: 19 y una VL de SEQ ID: 29 (VHVL MAB83A10)

Sin embargo, la presente invención se refiere a una CDR3H de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3L de la SEQ ID NO: 20 y **una combinación de CDR1H, CDR2H, CDR1L y**

CDR2L de a) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 25, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 26; o

b) región CDR1H de la SEQ ID NO: 21 y región CDR2H de la SEQ ID NO: 22, región CDR1L de la SEQ ID NO: 27, y región CDR2L de la SEQ ID NO: 28, en donde el anticuerpo comprende una región de VH de la SEQ ID NO: 10 **y una región de VL seleccionada de la SEQ ID NO: 13 o 14.**

Es decir, que aunque las VH de SEQ ID NO: 19 y la VL de SEQ ID NO: 29 comparten un de acuerdo con el Despacho un 97,5% y 97% de similitud con las respectivas SEQ ID NO: 10 y 13 de la presente invención no son 100% idénticas. Además, la región VL definida en la Reivindicación 2 se selecciona de **SEQ ID NO: 13 o 14.** Por lo tanto, aunque D1 divulga secuencias similares, no divulga ni sugiere polipéptidos que comprendan la misma estructura o una estructura similar para cada parte del polipéptido ni para cada una de las partes individuales como se reclaman en la presente invención con las siete sustituciones de aminoácidos dentro de los CDR's de unión al antígeno: S30D y S34G en el CDR1H, S54P y G56S en el CDR2H, S32Y en el CDR1L, Y50S y S53G en el CDR2L señalados específicamente por el Despacho.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Los anticuerpos mAb22 y mAb12 exhiben unión tanto a BCMA humano como a BCMA cynomolgus (Tablas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo). La cual es una propiedad importante y deseable para un fragmento de unión terapéutico, ya que puede facilitar la evaluación preclínica de la eficacia y la toxicidad *in vivo* (en monos cynomolgus). De hecho, esta propiedad permite obtener información sobre el uso clínico potencial de los anticuerpos biespecíficos de células T que comprenden las CDR de los anticuerpos mAb22 y mAb42 *in vivo* (en monos cynomolgus) tal como se muestra en el Ejemplo 14 del Capítulo Descriptivo. Los presentes anticuerpos de la presente invención no solo tienen altas afinidades de unión, sino que también demuestran propiedades inesperadas y beneficiosas adicionales en el contexto de los anticuerpos biespecíficos de células T. Por lo tanto, la presente solicitud demuestra que los anticuerpos biespecíficos de células T que comprenden mAb22 (22-TCBcv) y mAb42 (42-TCBcv) fueron más efectivos que los biespecíficos de células T que comprenden 83A10 (83A10-TCBcv) en términos de su potencia para matar líneas celulares de mielomas y células de plasma de médula ósea derivadas de pacientes con mieloma múltiple. Al respecto, los Ejemplos 10 y 11 del Capítulo Descriptivo muestran que los anticuerpos biespecíficos de células T que comprenden los anticuerpos mAb22 (22-TCBcv) y mAb42 (42-TCBcv) fueron más efectivos que el anticuerpos biespecíficos de células T que comprenden el anticuerpo

MAB83A10 (83A10-TCBcv) en la inducción de apoptosis redirigida por células T de células de mieloma múltiple RPMI-8226 y JJN-3 (Figuras 6 y 7 y las Tablas 13 a 15 del Capítulo Descriptivo).

Datos adicionales de las propiedades sorprendentes e inesperadas de los anticuerpos de la presente invención se presentan en el Ejemplo 13 de Capítulo Descriptivo, que evalúa el efecto de los anticuerpos biespecíficos de células T anti-BCMA/anti-CD3 para inducir la muerte de células T redirigidas del mieloma de médula ósea de células plasmáticas en estudios con aspirados de médula ósea tomados de pacientes con mieloma múltiple. Los resultados presentados en las Tablas 18 a 21 de demuestran claramente que los anticuerpos 22-TCBcv y 42-TCBcv fueron significativamente más potentes en su capacidad para inducir la muerte de células plasmáticas de mieloma de médula ósea que el anticuerpo 83A10-TCBcv.

Específicamente, se demuestra que los anticuerpos 22-TCBcv y 42-TCBcv inducen un porcentaje de lisis comparable de células plasmáticas a 83A10-TCBcv cuando se usan en concentraciones más bajas, pero un porcentaje de lisis significativamente más alto cuando se usan en concentraciones más altas. El Ejemplo 13 también demuestra que se observó una reducción dependiente de la concentración de células de mieloma viables en muestras de pacientes que fueron tratadas con los anticuerpos 22-TCBcv y 42-TCBcv, pero no en muestras que fueron tratadas con el anticuerpo 83A10-TCBcv (Figura 9 y Tabla 18).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”². Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente³” (énfasis fuera del texto).

Dado que el Despacho no consideró todos los efectos técnicos logrados por los anticuerpos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “Cómo modificar el anticuerpo conocido en el documento D1 para obtener un anticuerpo más afín al antígeno”

² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *“cómo obtener anticuerpos biespecíficos que comprendan dos dominios activos con elevada afinidad de unión a BCMA y una potencia de muerte mejorada de las células plasmáticas de mieloma múltiple en la medula ósea”*.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 se diferencia de la presente invención en que D1 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, que comprende las características estructurales reclamadas. Particularmente, y como se menciona anteriormente, D1 se refiere a anticuerpos biespecíficos que se unen específicamente a CD3ε y al dominio extracelular BCMA humano en donde una de las 10 modalidades del anticuerpo que se une específicamente a BCMA comprende una VH de SEQ ID NO: 19 y una VL de SEQ ID: 29 cuyas secuencias son similares pero no idénticas a la VH de SEQ ID NO: 10 y la VH de SEQ ID NO: 13 de la presente invención.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas de D1 y frente al problema de obtener anticuerpos biespecíficos que comprendan dos dominios activos con elevada afinidad de unión a BCMA y una potencia de muerte mejorada de las células plasmáticas de mieloma múltiple en la medula ósea no estaría en absoluto motivado a modificar aleatoriamente las secuencias de aminoácidos de mínimo las diez modalidades divulgadas en D1, esperando

obtener inequívocamente los anticuerpos mAb22 y mAb42. En otras palabras, D1 no proporciona información suficiente para que una persona medianamente versada en la materia realice las modificaciones específicas en las secuencias de aminoácidos de los dominios de unión allí divulgados y llegar así obviamente a los anticuerpos de la invención. Entre otras cosas, porque como es bien sabido en la técnica, cualquier modificación por pequeña que sea en la secuencia de unión de los anticuerpos puede provocar enormes cambios en la actividad biológica de estas moléculas.

En contraste, el documento D2 divulga el uso de una combinación de quimeras BCMA murino-humanas y quimeras BCMA murino-macaco para permitir el barrido directo en epítomos distintos (página 193, línea 10). Por lo tanto, no hay en enseñanzas o sugerencias en el documento D2 que dirija a la persona medianamente versada en la materia a utilizar únicamente el BCMA cynomolgus para identificar anticuerpos con una alta afinidad de unión al BCMA humano. Por el contrario, las enseñanzas de dicho documento alejarían a la persona medianamente versada en la materia puesto que tal y como lo indica D2, la persona medianamente versada en la materia buscando modificar el anticuerpo MAB83A10 como señala el Despacho, habría usado una combinación de quimeras BCMA murino-humanas y quimeras BCMA murino-macaco para encontrar las mutaciones específicas de los anticuerpos mAb22 y mAb42. Por consiguiente, contrario a lo que afirma el despacho, los anticuerpos mAb22 y mAb42 de la presente invención no podrían haber sido identificados por una persona medianamente versada en la materia simplemente siguiendo las enseñanzas del documento D2.

Los anticuerpos mAb22 y mAb42 de la presente invención, tal y como reconoce el Despacho, exhiben una mayor afinidad de unión a BCMA humano que el anticuerpo MAB83A10 divulgado en D1, de acuerdo a los datos presentados en las Tablas 4 y 5 en los Ejemplos 2 y 3 del Capítulo Descriptivo. El hecho de que mAb22 y mAb42 exhiban una mayor afinidad de unión al BCMA humano que el anticuerpo MAB83A10 es sorprendente, ya que la cadena pesada CDR1 y CDR2 de mAb22 y mAb42, y la cadena ligera CDR1 y CDR2 de mAb42 se encontraron solamente mediante el barrido con BCMA cynomolgus, y no haciendo una panorámica con solo BCMA humano o BCMA humano en combinación con BCMA cynomolgus (Ejemplo 1.1.1A2 y las Tablas 2C del Capítulo Descriptivo). En este sentido, me permito resaltar que de acuerdo con las guías de la SIC, *hay indicios de nivel inventivo cuando la invención se realiza (...) adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente*⁴, lo que constituye la superación de un perjuicio técnico. Por lo tanto, dado que los CDR de **los anticuerpos mAb22 y mAb42 se identificaron utilizando métodos**

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5.3.1, páginas 134-135.

que no se utilizan rutinariamente con el fin de identificar nuevos fragmentos de unión anti-BCMA que exhiban una unión mejorada a BCMA humana, es una clara señal del nivel inventivo de la presente solicitud.

Adicionalmente, como se puede apreciar en este memorial, los anticuerpos de la presente invención proporcionan efectos técnicos útiles en la provisión de una terapia mejorada. En particular, los anticuerpos biespecíficos de células T que comprenden los seis CDRs de mAb22 o mAb42 exhiben propiedades sorprendentes y ventajosas en el contexto de un anticuerpo biespecífico a células T. Además, los anticuerpos 42-TCBcv y 22-TCBcv (Ejemplo 14, Tablas 24E y 24F) fueron significativamente más efectivos que el anticuerpo 83A10-TCBcv para agotar las células B que expresan BCMA y para inducir la activación de las células T en monos cynomolgus después de una inyección de dosis única IV. Por consiguiente, aunque los anticuerpos biespecíficos de células T, 22-TCB-cv, 42-TCBcv y 83A10-TCBcv comparten casi la misma estructura molecular para el dominio de unión a CD3, la diferencia observada en la eficacia de dichos anticuerpos en monos cynomolgus se puede atribuir al respectivo anticuerpo BCMA.

Por lo tanto, las enseñanzas de D1 no conducen solo ni en combinación con D2, de forma evidente a una persona medianamente versada en la materia a los anticuerpos mAb22 y mAb42 de la presente invención, es decir, a modificar la secuencia de aminoácidos de los dominios activos específicos de las Reivindicaciones 1 y 2. Además, ninguno de los documentos citados por el Despacho divulga solo o en combinación, los efectos técnicos ventajosos e inesperados como se menciona anteriormente para los anticuerpos reclamados en la presente invención.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵.

iii) Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁷ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no solo la configuración estructural de los polipéptidos reclamados es inesperada a la luz de D1 y D2, sino también el efecto técnico proporcionado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos, por lo que el invento reclamado es inventivo.

iv) En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los anticuerpos biespecíficos aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los anticuerpos mAb22 y mAb42 de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

4. a- El Despacho sugiere modificar el Título de la invención como sigue:

**“ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA BCMA Y ANTICUERPOS
BIESPECÍFICOS CONTRA BCMA Y CD3”**

b- En respuesta a las objeciones del Despacho el título de la presente invención se modificó en consecuencia a lo sugerido.

5. Durante la revisión del presente caso, se ha encontrado un error obvio en la reivindicaciones de la presente invención y por lo tanto, solicito respetuosamente se acepte la corrección de tal error.

⁶ Ibíd. Sección 10.8.1.

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

Específicamente, las antiguas Reivindicaciones 6 y 7 identificaban las mutaciones de la variante de carga en las posiciones 147 y 213 numeradas “*de acuerdo con Kabat*”, **lo cual es incorrecto**. El esquema de numeración correcto para estas mutaciones es el índice de la UE de Kabat. En vista de las secuencias de polipéptidos que se proporcionan en el Capítulo Descriptivo, la persona medianamente versada en la materia reconocería inmediatamente este error e inmediatamente reconocería que el esquema de numeración correcto para estas variantes de carga CH1 es el índice de Kabat de la UE.

En particular, las secuencias de SEQ ID NO: 52, 53, 55 y 56 dentro del listado de secuencias (que forman parte de la solicitud tal como fue presentada). Estas secuencias representan las cadenas pesadas para los anticuerpos biespecíficos “22-TCBcv” y “42-TCBcv” según la Reivindicación 9 modificada (páginas 47, líneas 22 a 33 y pagina 48, líneas 1 a 5) y comprenden regiones CH1 que contienen las variantes de carga en las posiciones 147 y 213. Estas secuencias muestran que la Lisina (K) natural en las posiciones 213 y 147 ha sido sustituida con ácido glutámico (E), es decir, K213E y **K147E**. **Se adjunta una copia anotada de estas secuencias como Anexo B**, para facilitar la referencia.

Al revisar estas secuencias, la persona medianamente versada en la materia identificaría de inmediato que la referencia a **K213E** y **K147E** según el esquema de numeración de Kabat es incorrecta, ya que la posición 147 en estas secuencias que usa la numeración de Kabat es Tirosina natural (Y) y la posición 213 es Lisina (K). A partir de esto, una persona medianamente versada en la materia inferiría inmediatamente que el esquema de numeración correcto para estas variantes es el índice de Kabat de la UE, al menos por las razones que se exponen a continuación.

En primer lugar, utilizando el Índice de la UE del esquema de numeración de Kabat, ambas posiciones 213 y 147 en cada una de las SEQ ID NO: 52, 53, 55 y 56 son ácido glutámico (E), lo cual es correcto. En particular, está claro que K147E solo puede referirse a la numeración según el índice de Kabat de la UE, ya que la posición 147 según la numeración de Kabat es Y. Por lo tanto, la persona una persona medianamente versada en la materia comprendería fácilmente que cualquier referencia a K147 según la numeración de Kabat debe ser un error ya que no existe tal posición.

En segundo lugar, es ampliamente conocido en arte que Kabat et al., 1991 (página 53, líneas 1 a 4 del Capítulo Descriptivo) describe dos sistemas de numeración; numeración de Kabat y la numeración de la según el índice de Kabat de la UE, y que la numeración de

Kabat se usa comúnmente en relación con dominios variables, y la numeración de la UE se usa comúnmente en relación con dominios constantes.

En este sentido, la presente invención se refiere exclusivamente al Índice de Kabat de la UE en relación con las regiones de dominio constante CH2 y CH3 (página 54, líneas 3 a 20). No se menciona ningún otro sistema de numeración en el capítulo Descriptivo.

En consecuencia, el solicitante afirma que la numeración según el índice de Kabat de la UE es el único sistema de numeración que sería coherente con las mutaciones contenidas en las SEQ ID NO: 52, 53, 55 y 56, el único sistema de numeración al que se hace referencia en la solicitud en relación con regiones CH2 y CH3 del dominio constante, y el único sistema de numeración aparte de la numeración de Kabat que podría ser consistente con la referencia a Kabat et al., 1991 del Capítulo Descriptivo.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia apreciaría fácilmente que cuando las sustituciones reivindicadas en las posiciones 213 y 147 en el dominio CH1 no corresponden a la numeración según Kabat, la numeración según el índice de Kabat de la UE debe haber sido intencionada.

En vista de lo anterior, sería inmediatamente evidente para la persona medianamente versada en la materia que se habría producido un error, e inmediatamente evidente que nada más podría haber sido pensado, aparte de la corrección que se expuso anteriormente, es decir, referencia a “numeración de acuerdo con el índice de Kabat de la UE”. Por lo tanto, se solicita la corrección de las Reivindicaciones 6 y 7.

6. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido reconocido hasta el momento por la Oficina de Patentes de Europa. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en el sentido que obliguen a SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que SIC debe emplear.

7. Finalmente, 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 correspondiente a la tasa de examen adicional
- Anexo A: Annotated Sequences
- Anexo B: Support for Corrections