

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 6832, NOTIFICADO EL 26 DE JULIO DE 2019

(TERCER 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 de prórroga 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 12 de julio de 2019 en respuesta al Segundo Examen de Fondo. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2 y 3;
- en la Reivindicación 1 se agrega la frase “*biespecífico que se une a CD3 y CD20*” lo cual encuentra soporte en la página 42 del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, que encuentran soporte en la página 11 del Capítulo Descriptivo y en las páginas 335 a 340 del Listado de secuencias;
- la Reivindicación 4 se limita a los ácidos nucleicos que los definen por las SEQ ID NO 324, 323 y 325, lo cual tiene sustento en las páginas 335 a 340 del Listado de secuencias;

- en las Reivindicaciones 4 y 5 se agrega el término “*huésped*” lo cual tiene sustento en la página 11 del Capítulo Descriptivo.

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, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- El Despacho señala que el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad y concisión por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no es clara porque menciona las características estructurales pero no sus características funcionales;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque no definen las secuencias completas de nucleótidos sino que hacen referencia a la molécula de anticuerpo que lo codifica, lo que corresponde a una característica funcional;
- la dependencia de la Reivindicación 3 no es clara, porque menciona un ácido nucleico comprendido en un vector de expresión correspondiente a la Reivindicación 2, la cual reclama una composición ;
- la Reivindicación 4 no es clara, porque reclama una célula que comprende una composición lo que no se considera coherente.

b- i) En primer lugar me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como se mencionó en el primer punto del presente memorial, en donde introdujo la frase “*biespecífico que se une a CD3 y CD20*”, con lo cual la Reivindicación mencionada ahora está definida tanto por sus características estructurales y funcionales.

ii) Referente a las objeciones levantadas sobre las Reivindicaciones 2 y 3, me permito llamar nuevamente la atención al Capítulo Modificado adjunto, en donde se hace una clara limitación de los ácidos nucleicos que definen estas dos reivindicaciones. Con lo cual el ácido nucleico reclamado en la Reivindicación 2 esta codificado por cualquiera de las SEQ ID NO: 323, 324 y 325; así mismo el vector de expresión de la Reivindicación 3 está definido por las mismas secuencias de aminoácidos.

Sin embargo, y sin perjuicio de lo anterior, me permito 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 Reivindicaciones 2 y 3.

Adicionalmente al hacer aclarado que la Reivindicación 2 no reclama una composición, sino un aminoácido altamente definido por sus características estructurales y funcionales, la objeción referente a la dependencia de la Reivindicación 3 queda totalmente superada.

iii) En referencia a la falta de claridad de la Reivindicación 4, me permito llamar nuevamente la atención al Capítulo Reivindicado Modificado adjunto, como ya se mencionó en el numeral 1 del presente texto, en donde la célula reclamada por la presente reivindicación hace referencia a una célula huésped que comprende vectores de expresión del anticuerpo heterodimérico que se reclama en la Reivindicación 1. Como lo señala la Decisión 486 en el Artículo 15, no se consideran invenciones todo ser vivo tal y como se encuentra en la naturaleza, por lo que la célula antes mencionada al estar modificada para expresar el anticuerpo reclamado, constituye materia patentable, pues naturalmente no tiene tales características.

iv) Así, 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, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. 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 consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.

Sin embargo, no hay ningún efecto técnico asociado a esta diferencia, porque no se incluye ninguna característica funcional en las reivindicaciones que permita enmarcar la invención en un campo técnico y/o establecer un efecto técnico asociado a la misma.

En consecuencia, el problema técnico que pretende resolver esta invención correspondería a *“¿cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo 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 SIC afirma que 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. Por lo cual, la materia reivindicada se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a un biespecífico que se une a CD3 y CD20 y 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.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones de la SIC relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC¹.

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 retrospectiva (“hindsight” o “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*

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.

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”. La SIC identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la SIC en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 divulga un anticuerpo heterodiméricos y composiciones que los comprenden en donde los anticuerpos de unen a dos antígenos de manera monovalente y en donde las inmunoglobulinas comprenden regiones Fc heterodiméricas.

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

Tal como se señaló anteriormente, D1 difiere de las composiciones reclamadas al menos en que D1 no divulga ni enseña un anticuerpo biespecífico que comprende un segundo monómero que comprende SEQ ID No: 323 y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la SIC cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención. En este sentido, la presente invención desarrolla un anticuerpo biespecífico útil en el tratamiento del cáncer incluidos la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin (LNH).

Adicionalmente, me permito resaltar los resultados presentados en las Figuras 108 a 117, en donde se evidencia la afinidad de los anticuerpos reivindicados, así como su actividad antitumoral y baja inducción de IL-6. Por ejemplo, en la Figura 113 se demuestra la eficacia de la secuencia de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para la reducción del porcentaje CD19⁺ en células Jeko resultante de la introducción de la secuencia aplicable. La Figura 114 demuestra la eficacia de las secuencias de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para el incremento del porcentaje de IL-6 resultante de la introducción de las secuencias aplicables. Finalmente, las Figuras 116B y 117 demuestran la eficacia de las secuencias de las Figuras

88 (secuencia XENP14388) y 90 (secuencia XENP14390) a bajas concentraciones cuando se contrastan con secuencias alternativas.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar los **resultados sorprendentes** 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.

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 evidente”³ (énfasis fuera del texto).

² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

Dado que la SIC no consideró todos los efectos técnicos logrados por las composiciones reclamadas, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”.

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 modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo heterodimerico biespecífico para CD3 y CD20 y que adicionalmente presenta un efecto en CD19⁺?”

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.

De acuerdo con la Guía de la SIC “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, y en particular de procesos, 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 que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, me refiero a D2, que 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 biespecífico.

Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 habría logrado obtener de forma clara e inequívoca todas las características esenciales enumeradas en la Reivindicación 1, teniendo en cuenta que:

1. no se destaca ningún antígeno en particular;
2. no se divulga CDR que puedan conferir a dicha especificada adicional.

Así entonces, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido con facilidad las características estructurales y funcionales del anticuerpo heterodimérico biespecífico reclamado, ni el efecto sorprendente asociado a él.

Contrario a lo que concluye la SIC, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el anticuerpo biespecífico de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la SIC no divulgan, sugieren o enseñan composiciones como las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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 documentos, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. 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**

⁴ Ibídem.

*enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*⁵ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues los anticuerpos y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos anticuerpos.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los anticuerpos aquí reclamados o sus características estructurales y funcionales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Despacho han sido superadas y, por consiguiente, 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

⁵ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2