

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0009685**.
Solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.**
Título: **“ANTICUERPOS ANTI-CD3 Y MÉTODOS DE USO”**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 9982 del 13 de septiembre de 2019 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de septiembre de 2019.

1. Título

Teniendo en cuenta las observaciones realizadas por el examinador, me permito señalar que el título de la presente solicitud ha sido modificado a “ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE SE UNE A HER2 Y CD3”, de manera que este permite distinguir de manera clara el objeto que busca ser protegido mediante esta solicitud y no hace referencia a posibles usos de la invención. Por lo tanto, de manera respetuosa me permito solicitar que se retire la correspondiente objeción.

2. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado; de manera tal que, junto con este memorial, se presentan 26 reivindicaciones que definen de manera clara y adecuada el anticuerpo biespecífico de la invención que aquí se reclama.

En este sentido, es importante resaltar que la nueva reivindicación 1 es la única reivindicación independiente dirigida al anticuerpo biespecífico. Además, resulta relevante destacar que esta reivindicación define las secuencias de aminoácidos de las seis HVRs del brazo HER2 y las secuencias de las seis HVRs del brazo anti-CD3, de manera que esta definición permite realizar una comparación estructural con los anticuerpos conocidos en el estado de la técnica y distinguir el avance realizado en la presente invención. Así pues, es claro la presente reivindicación 1 menciona los seis HVR del brazo CD3 los seis HVRs del brazo anti-CD3 (es decir, las secuencias de SEQ ID NOs: 1-6), las cuales corresponden a la HVR del clon de anticuerpo anti-CD3: 40G5c.

Al respecto, consideramos relevante destacar que los anticuerpos biespecíficos anti-HER2/CD3 caracterizados por estos HVRs del clon de anticuerpo 40G5c se detallan ampliamente a lo largo de la descripción de la presente solicitud, como sigue:

“Esta actividad de eliminación también dependía del grupo CD3 utilizado. La combinación del grupo anti-CD 3 38E4v1 con cualquiera de los grupos anti-HER2 hu4D5, 2C4 o 7C2 fue más eficaz que las 5 combinaciones de TDB HER2 40G5c

(Figura 79). La prueba adicional de las 6 combinaciones de TDB HER2 reveló que su actividad de eliminación de células diana no depende del nivel de la expresión de HER2 en las células diana. [...] Los TDB de baja afinidad HER2 retuvieron la actividad en células MCF7 que expresan HER2 bajos y no pudieron matar selectivamente a las células SKBR3 amplificadas de HER 2 (Figura 82). Los TDB HER2 también se ensayaron para determinar la especificidad del grupo anti-HER2 para sus respectivos epítomos HER2. La actividad de eliminación del TDB HER2 hu4D5-40G5c se limitó cuando se combinó con concentraciones crecientes de Trastuzumab (hu4D5). [...] Para la identificación de los TDB candidatos para el ensayo in vivo, los grupos CD3 de alta (38E4v1, 38E4 y SP34) y baja (40G5c y 2C11) afinidad se probaron in vitro con células T CD3+ humanizadas derivadas de 10 ratones en combinación con los grupos anti-HER2 hu4D5, 2C4 y 7C2 [...].

(Descripción, ejemplo 5).

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la materia que se reclama en el presente pliego reivindicatorio es clara, concisa y se encuentra debidamente soportada en la descripción de la presente solicitud; razón por la que, respetuosamente solicito que se retiren las objeciones sobre las reivindicaciones.

3. Descripción

Respecto a la objeción sobre la descripción de la presente solicitud y, en específico, a la divulgación completa para que una persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutar la invención aquí reclamada; me permito señalar que, además de caracterizar los presentes anticuerpos biespecíficos por las secuencias de aminoácidos completas de las seis HVRs del brazo anti-CD3, como se discutió anteriormente, la presente reivindicación 1 define las secuencias de aminoácidos de las seis HVR del clon de anticuerpos HER2, 4D5 (trastuzumab). En este sentido, como lo reconoce el examinador en el Oficio No. 9982, la descripción proporciona soporte para anticuerpos biespecíficos que tienen un brazo anti-CD3 (40G5c) y un brazo anti-HER2 (4D5). Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre la descripción de la presente solicitud de patente.

4. Novedad

Respetuosamente me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con la novedad de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del señor examinador, la invención que aquí se reclama es novedosa en vista de las enseñanzas del arte previo y, en específico, en vista del documento D2, como se explica a continuación.

Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones que se presentan con este memorial se dirigen a anticuerpos biespecíficos que tienen un brazo CD3 correspondiente al clon de anticuerpo 40G5c, el cual se caracteriza por tener una HVR con las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs:1-6. Teniendo en cuenta esto y el examen de novedad realizado por el examinador, es evidente que el documento D2 no enseña un anticuerpo biespecífico con un brazo CD3 del clon de anticuerpo 40G5c, mucho menos un anticuerpo biespecífico con un brazo CD3 (correspondiente al clon 40G5c) emparejado con un brazo HER2 (correspondiente al clon de anticuerpo 4D5), tal como aquí se reclama. De hecho, como bien menciona el examinador, el documento

D2 divulga un anticuerpo biespecífico que comprende un brazo anti-HER2 correspondiente a las secuencias de aminoácidos del clon de anticuerpo 4D5, pero no divulga un anticuerpo biespecífico con un brazo anti-CD3 que comprenda las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos: 1-6 ni mucho menos un anticuerpo que comprenda simultáneamente dichos brazos.

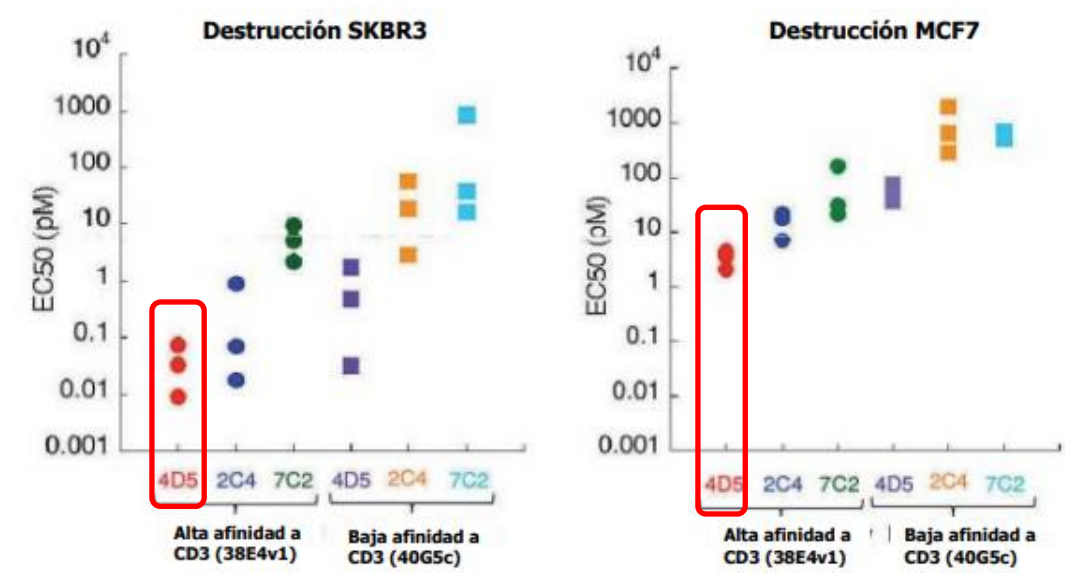
Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la materia que se reclama en la presente solicitud no había sido previamente divulgada por ningún documento del estado del arte, ni en específico, por el documento D2 citado por el examinador; razón por la cual es evidente que esta solicitud cumple con el requisito de novedad.

5. Nivel inventivo

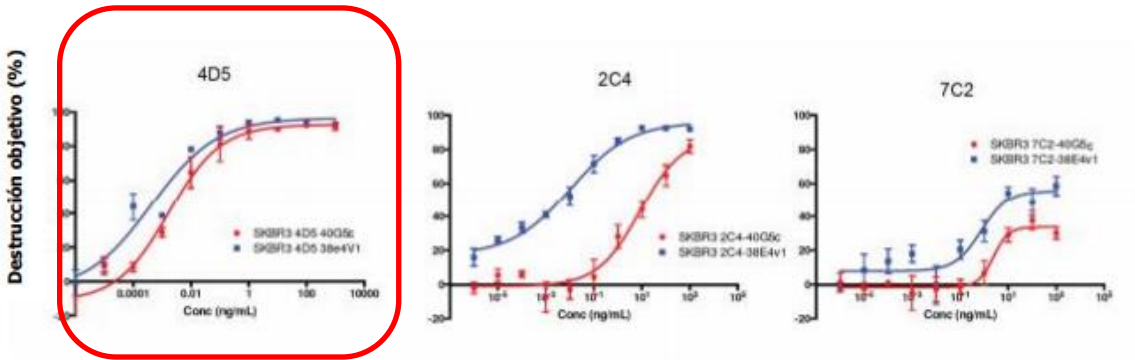
Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro total desacuerdo con la objeción sobre el nivel inventivo del anticuerpo biespecífico de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, la materia que aquí se reclama no habría podido ser obtenida de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado del arte y, en específico, a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D3 solos o en combinación, como se explica a continuación.

En primera medida, es importante considerar que el documento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención de la presente solicitud, puesto que este enseña 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]), como bien detalla el examinador en el Oficio No. 9982.

No obstante, respetuosamente expresamos nuestro desacuerdo con la afirmación del examinador relacionada con el posible efecto técnico de la presente invención, puesto que, como se muestra a lo largo de la descripción de la presente solicitud, la combinación particular del brazo anti-CD3 (clon de anticuerpo 40G5c) con el brazo anti-HER2 (clon de anticuerpo 4D5) confiere efectos técnicos inesperados. De hecho, como se observa en el ejemplo 5 de la descripción de la presente solicitud y, en específico en las figuras 78 y 79, los anticuerpos biespecíficos aquí reclamados exhibieron una destrucción efectiva de células tumorales de células que expresan HER2 tanto altas (SKBR3) como bajas (MCF7), en comparación con los anticuerpos biespecíficos que tienen otros dominios de unión a CD3.



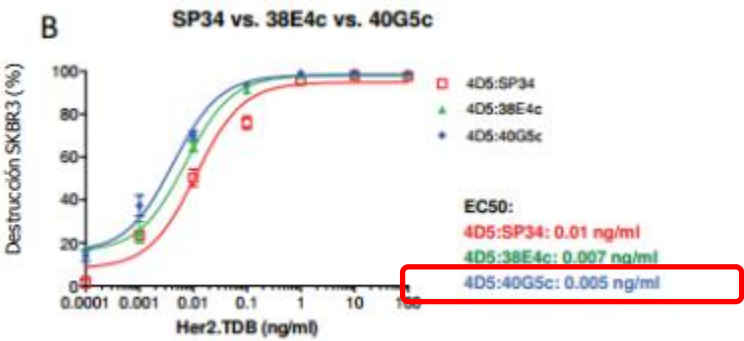
(Descripción, Figura 78)

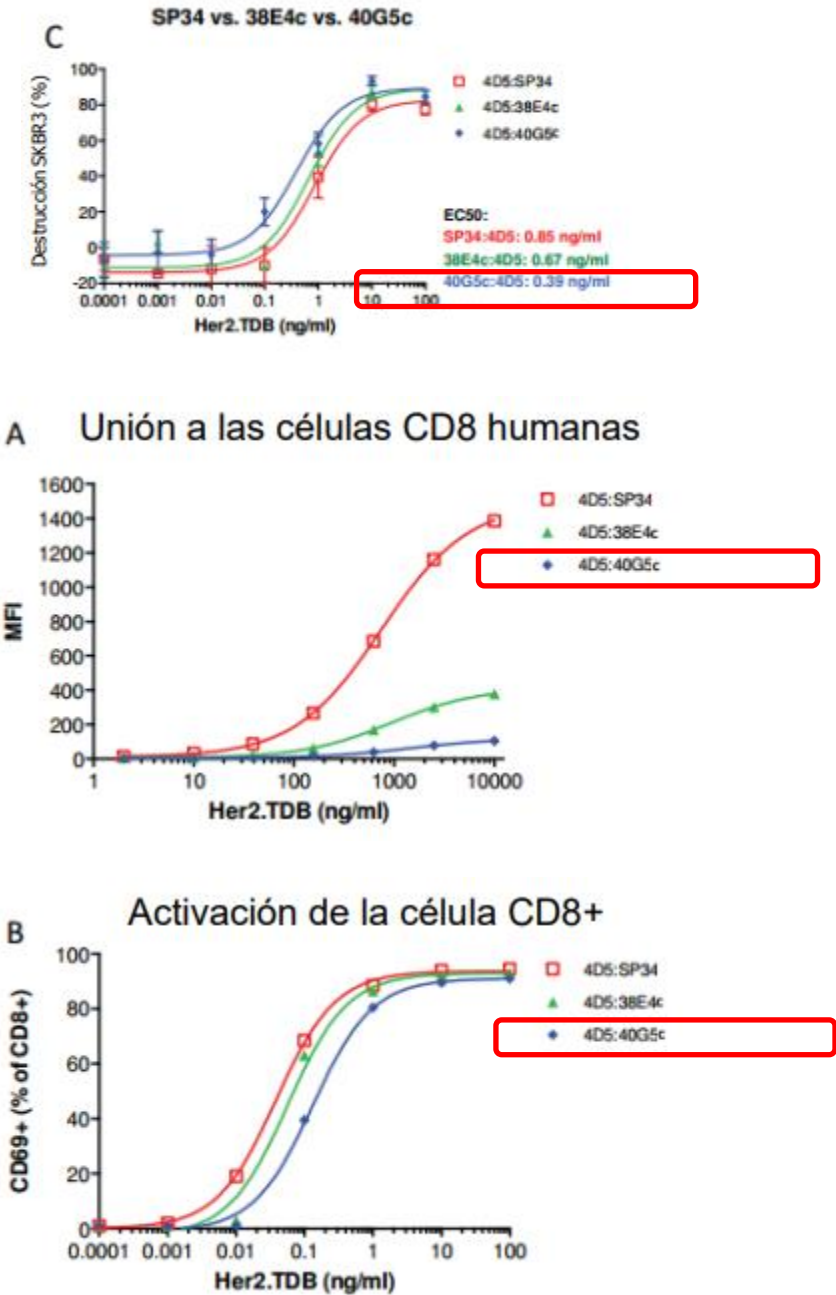


(Descripción, Figura 79).

Como se puede observar en las anteriores figuras, es evidente que el brazo anti-HER2 denominado como 4D5 en combinación con el brazo anti-CD3 aquí reclamado, presentó una mejor respuesta en la destrucción de células cancerígenas, en comparación con otros brazos antiHER2 de alta afinidad con el brazo anti-CD3.

Adicionalmente, el efecto técnico de la presente invención se evidencia al emparejar el brazo anti-CD3 (40G5c) que posee baja afinidad con el brazo anti-HER2 (4D5), puesto que, como se observa en las figuras 90B, 90C, 91A y 91B de la descripción, dicho emparejamiento puede proporcionar beneficios terapéuticos mientras se mantiene un perfil de toxicidad aceptable.





(Descripción, Figuras 90B, 90C, 91A y 91B, respectivamente)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un anticuerpo biespecífico capaz de unirse a CD3 y a HER2 que presente una destrucción efectiva de células tumorales de células que expresan HER2 y que adicionalmente presente beneficios terapéuticos mientras se mantiene un perfil de toxicidad aceptable?

En este sentido, se esperaría que cualquiera de los documentos D1 y D3 enseñaran o sugirieran: i) las secuencias de aminoácidos de la HVR del brazo anti-CD3, ii) la combinación del brazo anti-CD3 y del brazo anti-HER2 de la presente invención y iii) que dicha combinación resultaría en un anticuerpo con excelentes características de afinidad, terapéuticas y toxicológicas. Sin embargo, dichos documentos carecen de cualquier enseñanza o sugerencia de secuencias de aminoácidos de HVR del clon anti-CD3 (40G5c), y mucho menos enseñan o sugieren la combinación particular de un brazo CD3 con un brazo HER2, tal como el del clon de anticuerpo 4D5. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia no habría esperado los efectos técnicos ventajosos de los anticuerpos biespecíficos aquí reclamados.

Por lo tanto, es evidente que ninguna combinación de los documentos D1 y D3 podría haber llevado a un experto en la materia a obtener la invención de la presente solicitud, porque en esta se reclaman las seis secuencias de aminoácidos de la HVR tanto del brazo anti-CD3 (40G5c) como del brazo anti-HER2 (4D5), y ninguno de los documentos D1 y D3 enseña las secuencias de aminoácidos de la HVR del clon 40G5c, ni sugiere el efecto técnico aquí conseguido.

Teniendo en cuenta los argumentos previos, es evidente que la materia que se reclama en las presentes reivindicaciones es inventiva sobre las enseñanzas de los documentos del estado del arte y, específicamente la combinación de los documentos D1 y D3, razón por la cual, de manera respetuosa solicitamos que se retire esta objeción.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41