

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS T QUE SE UNEN A CD3 Y AL RECEPTOR 1 DE FOLATO (FOLR1)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/076739

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 17 de noviembre de 2015.

PRIORIDAD(ES): 20/11/2014, EP, 14194147.6.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones 1 a 15, 22 y 23; pero no para las reivindicaciones 16 a 21, porque éstas no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad, ya que la misma sólo divulga las SEQ ID NO: 1 a 273. Para las reivindicaciones 16 a 21 la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación internacional.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

La modificación de las reivindicaciones radicadas mediante escrito N° NC2018/0012438, del 6 de noviembre de 2019, no es aceptable porque señala en las reivindicaciones 2 y 8 que la molécula de unión comprende un cuarto o un quinto resto de unión, restos que no habían sido considerados inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

Cabe resaltar que el capítulo descriptivo divulga el desarrollo de moléculas de unión biespecíficas que comprenden dos o tres dominios de unión en los formatos TCB invertido o clásico 2+1 para las moléculas de unión con tres dominios (uno de unión a CD3 y dos de unión a FolR1), y formatos TCB 1+1 clásico o cabeza cola para las moléculas con dos dominios (uno de unión a CD3 y uno de unión a FolR1) (Ejemplo 9). Adicionalmente, señala en modalidades particulares que la molécula comprende no más de dos restos de unión a FolR1 (Pág. 38, último párrafo y pág. 39 líneas 1 y 2 de la descripción, radicado NC2018/0007204 del 2 de noviembre de 2018), por lo cual no se acepta el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de noviembre de 2019 mediante radicado NC2018/0012438.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de



Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 23 del radicado N° NC2018/0012438 del 10 de julio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos anticuerpos biespecíficos mejorados para inmunoterapia dirigida mediada por células T.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T que comprende (i) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD3, y que comprende al menos una secuencia de aminoácidos de región determinante de la complementariedad (CDR) de cadena pesada seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 37, SEC ID N°: 38 y SEC ID N°: 39 y al menos una CDR de cadena ligera seleccionada entre el grupo de SEC ID N°: 32, SEC ID N°: 33, SEC ID N°: 34; y (ii) un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1).

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 23 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama un método para inducir la lisis de una célula diana FolR1⁺ que comprende poner en contacto la célula diana con una molécula de unión biespecífica y con una célula T CD3⁺, sin especificar si dicho método se realiza *in vivo* o *in vitro*, por lo cual el alcance de la reivindicación incluiría un método de tratamiento.

5. De la solicitud de patente

5.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 3 y 13 no son claras porque la mención “*al menos*” es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirla por un valor preciso o rango concreto.
- La reivindicación 8 no es clara porque se refiere a “*La célula T que activa la molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7*”, pero las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T y no a una célula T, por lo que los preámbulos de las reivindicaciones no coinciden. Se sugiere realizar las aclaraciones o correcciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 11, 14 y 19 no son claras porque presentan problemas de dependencia. Las reivindicaciones 11 y 14 dependen de sí mismas y la reivindicación 19 hace referencia a las reivindicaciones 16 a 28. Se sugiere modificar las reivindicaciones, adecuando su dependencia según corresponda.
- La reivindicación 15 no es clara y carece de sustento porque reclama una molécula de unión a antígeno que se une a CD13 y FolR1, pero no se evidencia en la solicitud el desarrollo de una molécula de unión a CD13 y la reivindicación indica más adelante que el primer resto de unión es capaz de unirse a CD3. Asimismo, menciona que la molécula de unión comprende cinco cadenas polipeptídicas pero sólo caracteriza tres de las cadenas, las cuales pueden ser seleccionadas de dos o tres secuencias, lo que da lugar a una variedad de combinaciones aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y definir cuáles son cada una de las cinco cadenas polipeptídicas, indicando a qué tipo de péptido corresponden o si



Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

corresponden a los dominios de unión al antígeno, lo anterior teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.

- La reivindicación 21 no es clara ni concisa porque reclama un método para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica que se une a CD3 y a “*un antígeno de célula diana*”, sin definir este último, lo que abarca una cantidad de antígenos que exceden el alcance de la solicitud. Así mismo, señala que el método comprende cultivar la célula de la reivindicación 20, la cual a su vez, comprende un polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18; no obstante, cada una de las secuencias reclamadas en dichas reivindicaciones corresponde a una parte del anticuerpo biespecífico, de manera que, al cultivar por ejemplo una célula que sólo comprende la SEQ ID NO: 287, sólo se obtendría la región VH de la variante W96Y/D52E del anticuerpo 16D5 y no se obtendría una molécula biespecífica completa como lo señala la reivindicación. Se sugiere definir el antígeno de célula diana de acuerdo a lo divulgado en la descripción, donde se indica que corresponde a FolR1 e incluir las etapas del método que permitan obtener de forma inequívoca la molécula de unión a antígeno biespecífica reclamada.

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

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, puesto que se reclama una molécula de unión a antígeno biespecífica que se une a CD3 y a FolR1 que comprende una primera cadena polipeptídica seleccionada de las SEQ ID NO: 250, 251 o 254; una segunda cadena polipeptídica seleccionada de las SEQ ID NO: 249 o 253 y una tercera cadena polipeptídica que comprende la SEQ ID NO: 252 o 255; sin embargo, no se evidencia en la descripción el desarrollo de todas las combinaciones de secuencias reclamadas, ni que las mismas den lugar a un anticuerpo funcional. A modo de ejemplo, un anticuerpo que comprenda las SEQ ID NO: 250, 253 y 252 incluiría dos regiones VH de unión a CD3 con la sustitución N100A (una contenida en la SEQ ID NO: 250 y otra en la SEQ ID NO: 252), pero, de acuerdo con lo divulgado en la descripción, los anticuerpos desarrollados sólo incluyen una región VH de unión a CD3. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 1 a 15, 22 y 23 es el 20 de noviembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad; y para las reivindicaciones 16 a 21 es el 17 de noviembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación internacional. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que la modificación a las reivindicaciones presentada el 6 de noviembre de 2019 mediante radicado NC2018/0012438 no amplía el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente y señala que la reivindicación 2 modificada:

“(...) Toma como base la reivindicación 2 actualmente presentada donde ahora se hace referencia a un cuarto y un quinto resto de unión capaz de unirse específicamente a FolR1.



Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

Esta modificación tiene sustento en la página 3 de la descripción cuando se menciona ‘un tercer resto de unión a antígeno’. En esta reivindicación se denominaron como ‘cuarto’ y ‘quinto’ resto de unión con el fin (sic) darle continuidad a la numeración de la reivindicación 1, y así otorgarle claridad a la materia reclamada (...).’

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, tal como se señala en el numeral 2 del presente oficio y contrario a lo afirmado por el solicitante, esta modificación sí constituye una ampliación a la materia inicialmente presentada, puesto que la página 3 de la descripción señala que la molécula puede comprender además un tercer resto de unión, pero no se refiere a un cuarto o quinto resto de unión. Aunque el solicitante argumenta que esta denominación de “cuarto” y “quinto” resto se realiza con el fin de dar claridad a la materia, no se evidencia en el capítulo descriptivo la obtención de moléculas con más de tres dominios de unión. Adicionalmente, si lo que se pretendía era indicar que el tercer resto de unión se selecciona de: un dominio que comprende las CDR de SEQ ID NO: 16, 17, 18, 32, 33 y 34 (correspondientes al anticuerpo 16D5) y un dominio que comprende las SEQ ID NO: 16, 275, 315, 32, 33 y 34 (correspondientes a la variante W96Y/D52E del anticuerpo 16D5), se sugiere indicarlo de esta manera.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0012438		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/076739		17 de noviembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
20/11/2014 y 17/11/2015				X		X			
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	23	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 22
Palabras clave utilizadas	FoIR1 or MOv18 or folate receptor, CD3, TCB or bispecific antibody, common light chain
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 16/46, A61K 39/395, A61P 35/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA (EPO) Patbase Orbit	WO2014/151910	25/09/2014	-	-	A
	WO 2014/131694	04/09/2014	-	-	A
ISA (EPO)	WO 2015/048272	02/04/2015	-	-	P
	WO 2014/144357	18/09/2014	-	-	A
	WO 2014/161845	09/10/2014	-	-	A
	US 2014/205610	24/07/2014	-	-	A
	Mezzanzanica et al.	01/01/1988	-	-	A
PatBase	WO 2014/144722	18/09/2014	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Mezzanzanica, D., Canevari, S., Ménard, S., Pupa, S. M., Tagliabue, E., Lanzavecchia, A., Colnaghi, M. I. (1988). Human ovarian carcinoma lysis by cytotoxic T cells targeted by bispecific monoclonal antibodies: analysis of the antibody components. <i>Int J Cancer</i> . 41(4), 609-615.

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	

Oficio N° 2937 de 28 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012438

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 28/02/2020	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	