

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0001363

**Solicitud de patente de invención titulada: “ANTICUERPOS
HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A CD123”**

Solicitante: XENCOR, INC.

Nuestra Ref.: P2017/000093A

RESPUESTA AL OFICIO No. 856, NOTIFICADO EL 23 DE ENERO DE 2020

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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 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 originalmente el 8 de agosto de 2018. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se limita la Reivindicación 1 definiendo estructuralmente el dominio de unión CD3 mediante las 6 CDRs de sus VH y VL, lo cual encuentra soporte en las Figuras 2 a 7 y 68A a 68Z de la presente Solicitud;
- la Reivindicación 2 ahora es dependiente de la Reivindicación 1;
- se reemplaza la expresión “*un dominio constante ligero variable*” por “*un dominio ligero constante*” en la Reivindicación 2, lo cual encuentra soporte en la página 10 (línea 23) del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 5 a 24, las cuales encuentran soporte en las Figuras 29A a 29E, 30, 31, 33A, 33B, 68B, 74 y 123 y a lo largo 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, éstas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad, concisión y sustento del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no cuentan con soporte adecuado en el Capítulo Descriptivo ya que no definen las características estructurales del primer dominio de unión a CD3 del anticuerpo heterodimérico reclamado, por lo cual el alcance comprende cualquier estructura para dicha molécula, incluso aquellas no evaluadas por la Solicitud. El Despacho solicita limitar el alcance de las reivindicaciones a una generalización razonable de lo desarrollado en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 y 2 no son concisas dado que corresponden a dos reivindicaciones independientes dirigidas a una misma categoría inventiva. El Despacho indica que sólo se puede presentar una reivindicación independiente por categoría inventiva;
- la Reivindicación 2 no es clara ya que no especifica el antígeno de unión del segundo dominio del anticuerpo heterodimérico reclamado. Asimismo, el Despacho resalta que la Reivindicación 2 menciona “*un dominio constante ligero variable*”, lo cual no corresponde a ningún fragmento estructural, ya que los dominios constantes no son variables.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga suficientemente la invención puesto que se reclaman anticuerpos heterodiméricos biespecíficos de unión a CD3 y CD123, pero estos pueden comprender cualquier alternativa estructural para su dominio de unión a CD3.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el punto 1 del presente memorial. Particularmente, y sólo con el objetivo de facilitar el trámite de la presente Solicitud, la Reivindicación 1 se limitó, definiendo estructuralmente el dominio de unión CD3 mediante las 6 CDRs de sus VH y VL, lo cual encuentra soporte en las Figuras 2 a 7 y 68A a 68Z de la presente Solicitud. De

esta manera, considero superada la objeción correspondiente, en tanto que el anticuerpo heterodimérico ahora se encuentra apropiadamente definido por sus características técnicas esenciales, las cuales encuentran soporte apropiado en las divulgaciones del Capítulo Descriptivo y no corresponden a una amplitud excesiva, sino por el contrario corresponden a una generalización razonable de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo.

ii) Por otro lado, me permito resaltar que la Reivindicación 2 ahora es dependiente de la Reivindicación 1, y por lo tanto, como está establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC)¹ contiene todas las características de ésta y adiciona características que limitan el objeto a proteger. Así, es completamente claro que la Reivindicación 2 se refiere a un anticuerpo heterodimérico que comprende un dominio de unión CD3 y un dominio de unión CD123, tal como se definen en la Reivindicación 1, de forma que el segundo dominio de unión ahora no solamente está definido estructuralmente, sino que también se entiende que se trata de un dominio de unión CD123.

Por otra parte, siguiendo la amable sugerencia del Despacho, se corrigió la expresión “*un dominio constante ligero variable*”, reemplazándola por “*dominio ligero constante*”, lo cual encuentra soporte en la página 10 (línea 23) del Capítulo Descriptivo.

iii) Así, a la luz de las modificaciones realizadas y de los argumentos presentados, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y sustento establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486.

iv) De manera similar, en relación con el Capítulo Descriptivo, me permito señalar que el dominio de unión CD3 ahora definido en la Reivindicación 1, encuentra soporte adecuado en el Capítulo Descriptivo, el cual resulta completamente compatible con el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para de esta forma poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.2

las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la Solicitud. De hecho, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los anticuerpos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los Ejemplos, ya que su función es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Es más, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho, y facilitaría que un tercero modifique alguno de estos elementos específicos ilustrados en los ejemplos, evitando de este modo cometer una infracción y aprovechando indebidamente el desarrollo realizado por el Solicitante, lo que desdibujaría completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

Para el presente caso, la materia reclamada está apropiadamente definida por las características técnicas que la distinguen de lo divulgado en el estado de la técnica, cuyo alcance resulta completamente claro y entendible para la persona medianamente versada en la materia, y la cual es susceptible de ser reproducida por dicha persona a partir de la información descrita en la Solicitud y sus conocimientos del campo técnico.

3. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz del artículo “*Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells*”² (D1).

En particular, el Despacho resalta que D1 es considerado como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo biespecífico de inmunofusión de cadena sencilla (scFv) que comprende un dominio de anticuerpo de cadena sencilla anti-CD3 y un dominio anti-CD123 de un anticuerpo monoclonal murino 12F1, en donde los dos scFvs se unen mediante una bisagra Ch2-Ch3 a una región constante de IgG1.

El Despacho señala que la diferencia entre el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado por D1 consiste en que el primero comprende un dominio de unión a CD123 que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 440, una VHCDR2 de SEQ ID NO:

441, una VHCDR3 de SEQ ID NO: 442; una VLCDR1 de SEQ ID NO: 444, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 445, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 446. No obstante, el Despacho indica que no se evidencia un efecto técnico derivado de dicha diferencia, dado que el

² Kuo S.R. *et al.* 2012. Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells. Protein Eng Des Sel, 25(10): 561-569.

Capítulo Descriptivo no incluye información sobre la bioactividad o funcionalidad asociada a un dominio de unión como el mencionado en la Reivindicación 1, ni tampoco contiene pruebas técnicas para un anticuerpo biespecífico que comprenda las secuencias mencionadas del dominio de unión a CD123 y cualquier dominio de unión a CD3.

En este sentido, el Despacho afirma que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, el Despacho menciona que la metodología para la expresión y purificación de un anticuerpo scFv CD123xCD3 que comprende la transfección transitoria con plásmidos de células CHO ya había sido descrita en D1. Asimismo, el Despacho indica que los datos reportados en dicho documento demuestran que la afinidad a CD123 del anticuerpo divulgado es cinco veces mayor que la del anticuerpo parental 12F1, mientras que la actividad contra el blanco tumoral, es decir, CD3, es de uno a dos órdenes de magnitud mayor que otros constructos scFv monoméricos y además, el anticuerpo es capaz de estimular la secreción de IFN γ a grandes niveles en presencia de células blanco.

En consecuencia, El Despacho indica que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a utilizar una metodología como la divulgada por D1 para obtener un anticuerpo biespecífico CD123xCD3 alternativo, llegando así de manera obvia y evidente al anticuerpo de la presente invención. Por todo lo anterior, el Despacho concluye que tanto la Reivindicación 1 como sus dependientes se consideran obvias, y por ende, carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo heterodimérico que comprende: (a) un dominio de unión CD3; (b) un dominio de unión CD123; y (c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc; en donde dicho dominio de unión CD123 comprende un dominio pesado variable que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 440, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 441, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 442; y un dominio ligero variable que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 444, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 445, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 446; y en donde dicho dominio de unión CD3 comprende una VH que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 o 47, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 o 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG o RIRSKANNYATAYADSVKG, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 o 49, HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY, HGNFGDNYVSWFAY,

HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY,
HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY,
HGNFGDQYVSWFDY o HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una
VLCDR1 de SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 o 51, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 7, 16, 25,
34, 43 o 52, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 o 53.

Por su parte, D1 divulga un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla (scFv) que tiene como blanco células de leucemia CD123+, en donde la molécula comprende un anti-CD123 scFv fusionado al N-terminal de una región bisagra de IgG1 humana y un anti-CD3 scFv fusionado al C-terminal.

Así las cosas, me permito resaltar que D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que le permita a una persona medianamente versada en la materia llegar de manera obvia y evidente a la presente invención, toda vez que las secuencias de los dominios a unión CD123 y CD3 del anticuerpo heterodimérico aquí reclamado no se encuentran sugeridas en D1. Más aun, D1 no proporciona siquiera una pista acerca de obtener un anticuerpo heterodimérico que comprenda las secuencias que se reclaman en la presente invención.

En ese sentido, es importante resaltar que es del conocimiento general de una persona medianamente versada en la materia, que cualquier cambio en la secuencia de aminoácidos de una región CDR de un anticuerpo puede alterar de manera significativa su afinidad de unión por un antígeno particular y su función, y que algunos de dichos cambios o mutaciones pueden resultar tanto en una afinidad de unión incrementada, como en una reducción de la misma, lo cual adicionalmente, es imposible de determinar teóricamente.

Por lo anterior, me permito afirmar que la persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar de manera obvia y evidente a la presente invención, en tanto que el arte previo no contiene enseñanzas que la guíen de manera obvia e inequívoca a seleccionar las modificaciones necesarias para llegar a los anticuerpos reclamados, a partir de todas las posibles opciones del documento citado o del estado del arte. 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 los anticuerpos reclamados.

ii) Adicional a lo mencionado anteriormente, me permito llamar la atención del Despacho al artículo *“Complete Responses in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients on a Weekly Dosing Schedule of XmAb14045, a CD123*

x CD3 T Cell-Engaging Bispecific Antibody: Initial Results of a Phase 1 Study”³, en el cual se evalúa el potencial terapéutico de un anticuerpo biespecífico CD123xCD3 dentro del alcance reclamado por la presente Solicitud para el tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en pacientes refractarios y con recidiva. Los resultados que reportan los autores demuestran que estos anticuerpos presentaron actividad antileucémica en los pacientes tratados con dosis de 1,3 y 2,3 µg/kg administradas una vez por semana, con un porcentaje de remisión completa (CR por sus siglas en inglés) o CR con recuperación hematológica incompleta (CRi) del 23%.

Contrario a las afirmaciones del Despacho, estos resultados son claramente ventajosos e inesperados frente a las moléculas enseñadas en D1.

iii) En este orden de ideas, y a la luz de los argumentos presentados anteriormente, me permito dirigir la atención del Despacho al Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (o en este caso, los anticuerpos heterodiméricos reclamados) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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*”⁵ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, no hay enseñanzas en D1 que guíen de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener anticuerpos heterodimericos CD123xCD3 con las secuencias específicas de las CDRs como se reclama en la Reivindicación 1; ni mucho menos hay sugerencias en el arte previo que le permitan a dicha persona esperar de manera razonable los resultados de actividad antileucémica derivados de los anticuerpos aquí reclamados sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva. Por ende, me permito afirmar que tanto la Reivindicación 1 como sus dependientes tienen nivel inventivo.

³ Ravandi, F. et al. 2018. Complete Responses in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients on a Weekly Dosing Schedule of XmAb14045, a CD123 x CD3 T Cell-Engaging Bispecific Antibody: Initial Results of a Phase 1 Study. Blood, 132 (1): 763.

⁴ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

iv) En el presente caso, en el momento de la realización del primer examen de fondo, el Despacho no parece haberse guiado según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los anticuerpos de la presente invención, sería una vez conociera la invención aquí reclamada.

En este sentido, el Despacho no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Contrario a lo que concluye el Despacho, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente los anticuerpos de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. El documento citado por el Despacho no divulga, sugiere o enseña anticuerpos similares a los de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

v) Adicional a lo anterior, es importante resaltar que el análisis del nivel inventivo no se basa en si el invento es “mejor” o “mejorado” en relación con el arte previo, sino en si este se habría podido derivar directamente del mismo. Lo anterior es contrario al estándar de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “**no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica**” (énfasis fuera de texto), no que sea mejor o mejorada.

Así, el estándar previsto para el nivel inventivo (que la invención no sea directa y evidentemente derivable del arte previo) se cumple completamente en el presente caso puesto que, como se ha demostrado, la persona medianamente versada en la materia no

habría podido obtener la invención de manera obvia a partir del arte previo citado por el Despacho.

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 el documento 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, por lo tanto su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. a- El Despacho sugiere modificar el título de la presente invención para que refleje claramente el objeto y el campo industrial de la misma.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la invención de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A CD123”

5. a- El Despacho solicita presentar el listado de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos divulgados en el Capítulo Descriptivo de acuerdo con el estándar OMPI ST25.

b- Me permito resaltar que el listado con las secuencias de nucleótidos y aminoácidos referidas en la presente Solicitud divisional fue presentado originalmente junto con la Solicitud parental (Expediente No. NC2017/0005388), no obstante, atendiendo la solicitud del Despacho, me permito adjuntar al presente memorial dicho listado en el formato ST25 (Anexo 1).

6. En este punto, me permito informar que la oficina de patentes de Australia ha otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente Solicitud, y las oficinas de Japón y Nueva Zelanda han comunicado su intención de concesión. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la 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 la SIC debe emplear. De hecho, el alcance concedido en Japón y Nueva Zelanda es mucho más amplio y extenso que el solicitado en el presente Capítulo Reivindicatorio

Modificado adjunto, por lo que considero respetuosamente que éste debería ser aceptado por la SIC.

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;
- Anexo 1 – Listado de secuencias;
- Recibo de pago por concepto de examen de fondo;
- Pago por 14 reivindicaciones adicionales.