

P-2018/15804

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0008722**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH, domiciliada en Múnich, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3630** notificado electrónicamente el 2 de abril de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1. La nueva reivindicación 1 corresponde a la materia de las antiguas reivindicaciones 1 a 3.

- Se ha especificado que el constructo de anticuerpo es de cadena sencilla. Esta modificación esta soportada en la antigua reivindicación 2.
- Adicionalmente, se ha especificado que el constructo de anticuerpo es biespecífica basada en el soporte que se encuentra en el párrafo [0014] de la descripción.
- Finalmente, se ha especificado que el tercer dominio comprende monómeros Fc de acuerdo con el soporte de la antigua reivindicación 3 y el párrafo [0071] de la descripción.

- 2.2.** La nueva reivindicación 2 corresponde a la antigua reivindicación 5 limitada a los monómeros Fc.
- 2.3.** La nueva reivindicación 3 corresponde a la antigua reivindicación 6.
- 2.4.** La nueva reivindicación 4 corresponde a la antigua reivindicación 7, limitada al numeral (i); es decir, no incluyen los numerales (ii) a (iv).
- 2.5.** Se han incluido las nuevas reivindicaciones 7 a 10, las cuales especifican el dominio de unión PSMA y CD3.
- Las nuevas reivindicaciones 7 y 8 encuentran su soporte en el párrafo [0107] de la descripción.
 - La nueva reivindicación 9 encuentra su soporte en los párrafos [0097] – [0099] de la descripción.
 - La nueva reivindicación 10 encuentra su soporte en el párrafo [0102] de la descripción.
- 2.6.** Las nuevas reivindicaciones 11 a 16 corresponden a las antiguas reivindicaciones 10 a 15, respectivamente.
- 2.7.** La nueva reivindicación 17 corresponde a la antigua reivindicación 16. Es de resaltar que la misma se ha modificada para no definir la misma en términos de un proceso.
- 2.8.** La nueva reivindicación 18 corresponde a la antigua reivindicación 17, a la cual se le han incluido los componentes de la formulación de conformidad con el soporte encontrado en la descripción en el párrafo [0226].
- 2.9.** En vista de los cambios previos, la numeración de las reivindicaciones, así como sus dependencias se han adecuado.
- 2.10.** Finalmente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 18 a 21.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Excepción de Patentabilidad

A fin de superar la objeción, no se incluye las antiguas reivindicación 20.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

A fin de superar la objeción, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 18 y 19.

5. Título

El examinador indica que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo las recomendaciones del examinador y con base en las modificaciones que se introducen en esta oportunidad, el título de la presente solicitud se modifica a: "CONSTRUCTOS DE ACOPLAMIENTO DE CÉLULAS T BIESPECÍFICAS PARA PSMA Y CD3 QUE INCLUYEN UN DOMINIO FC".

6. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas

reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 6.1.** El examinador se opone a la reivindicación 1 argumentando que ésta no se encuentra sustentada en la descripción, toda vez que reclama un formato de anticuerpo biespecífico de tres dominios que se define de forma general. A fin de superar la objeción, la nueva reivindicación 1 se ha fusionado con las reivindicaciones 2 y 3 de tal manera que se ha especificado que el constructo de anticuerpo es de cadena sencilla en donde el tercer dominio comprende monómeros Fc. La secuencia SEQ ID No. 19 es aquella que se establece en los ejemplos para el monómero Fc sin mutaciones adicionales. Se solicita tener en cuenta que el soporte se encuentra en los párrafos [0071], [0072], figura 1.
- 6.2.** Objeta el examinador que la reivindicación 4 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a las secuencias de los polipéptidos Fc del tercer dominio mediante la referencia a un porcentaje de identidad de "al menos 90%" el cual corresponde a una variabilidad de entre 25 a 27 residuos dentro de las secuencias señalada. A fin de superar la objeción, esta reivindicación se ha eliminado.
- 6.3.** Afirma el examinador que la reivindicación 7 no se encuentra sustentada en la descripción ya que menciona las opciones (ii), (iii) y (iv) que se refieren a un formato de anticuerpo que puede comprender en su primer y/o segundo dominios de unión una única región variable de anticuerpo, sin que se evidencie el desarrollo de un anticuerpo con una única región variable en sus dominios de unión. Por favor tener en cuenta que dichas opciones se han eliminado de la reivindicación en mención.
- 6.4.** La reivindicación 17 se ha objetado por no ser clara ya que reclama una composición farmacéutica sin definirla mediante ninguna característica técnica esencial de la misma, en su lugar menciona la expresión: "estable

durante al menos cuatro semanas a aproximadamente -20°C que además de referir términos imprecisos como "aproximadamente". Esta reivindicación se ha modificado para recitar componentes de la formulación de conformidad con el soporte encontrado en la descripción en el párrafo [0226].

- 6.5.** La reivindicación 21 no es clara ya que se refiere a un kit que puede comprender un anticuerpo, el cual pretende definirse mediante su proceso de obtención y no mediante su estructura. Esta reivindicación se ha eliminado del pliego reivindicatorio.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dieciocho (18) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

7. Descripción

Afirma el examinador que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reclama un formato de anticuerpo biespecífico de unión a PSMA y CD3 ϵ que comprende tres dominios de unión.

Considerando la modificación a la reivindicación independiente, es posible afirmar que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, ya que la misma se encuentra debidamente soportada en la descripción.

8. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del pliego reivindicatorio a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento WO2011/121110 (D1) y WO2014/138449 (D2). Específicamente, el examinador

considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a un tercer dominio ya que, no se caracteriza la estructura completa del tercer dominio porque no se refiere que corresponde a un dominio Fc estabilizado por enlaces disulfuro, que presenta la eliminación de dos sitios de glicosilación, ni se incluye la disposición estructural desde el extremo amino al carboxilo terminal del tercer dominio como: bisagra-CH₂-CH₃-enlazador-bisagra-CH₂CH₃; así mismo, no se menciona en la reivindicación que el constructo corresponde a un anticuerpo biespecífico simple (scFv), esto impide relacionar las pruebas técnicas del capítulo descriptivo que corresponden a los anticuerpos biespecíficos con tercer dominio Fc, con la generalidad de las moléculas reclamadas en la reivindicación.

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

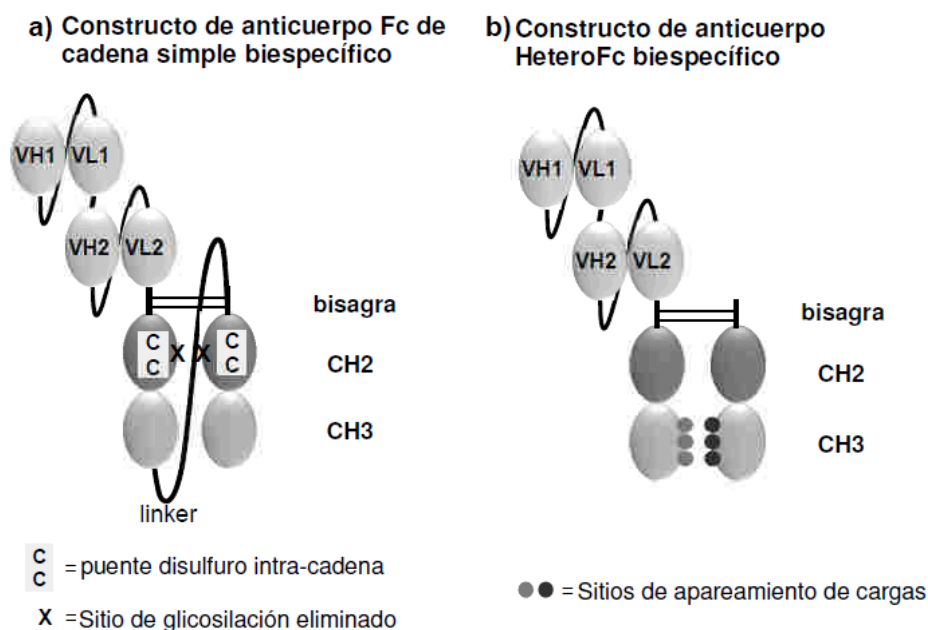
Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

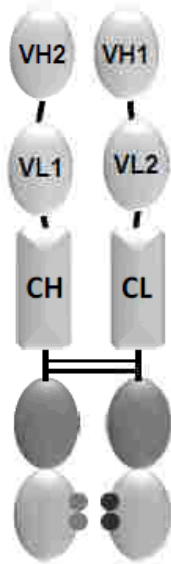
Tal como se ha indicado, el pliego reivindicatorio ha sido modificado. De otra parte, el documento D1 hace referencia a una molécula de anticuerpo biespecifico de cadena sencilla que tiene un primer dominio CD3ε y un segundo dominio de unión al PSMA. El documento D1 no hace referencia a un tercer dominio, que comprende un monómero Fc, cada monómeros Fc comprende una bisagra, un dominio CH₂ y un dominio CH₃, en

donde dichos polipeptídicos monómeros Fc están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico, y en donde dicho tercer dominio comprende en un orden amino a carboxilo: bisagra-CH2-CH3-enlazador-bisagra-CH2-CH3.

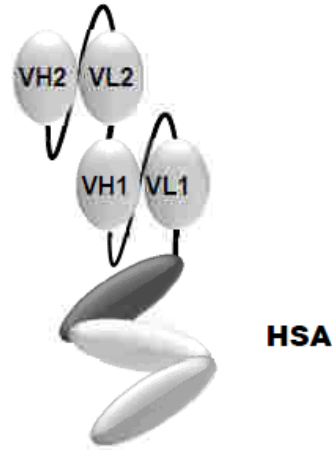
Este tercer dominio no solo es favorable para el efecto en la extensión de la vida media, sino también un efecto en donde la activación inespecífica de las células T es reducida. Este efecto se puede evidenciar en las figuras 1, 2 y 3 de la presente solicitud, así como en el ejemplo 1. Específicamente, se ha medido la expresión CD69 de las células T en ausencias de las células objetivo (células PSMA). La expresión de células T en CD69 se han expresado mediante su activación. En el ejemplo 1, no se presentan células objetivo. Esto significa que el dominio de unión CD3ε se une a las células T. En ausencia de células objetivo (células PSMA), estas células T deben, en el caso más optimo, no se activadas de todo. La activación inespecífica de células es comúnmente visto como una desventaja de los constructos de anticuerpos debido a que incrementan el riesgo de efectos secundarios (párrafos [0001] – [0005]). En el ejemplo 1, diferentes tipos de regiones Fc se han estudiado en cuanto a su capacidad para activar células T en ausencia de células objetivo. Estos diversos constructos están reflejados en la figura 1, tal como se muestra a continuación:



**c) Constructo de X-body
biespecífico**



**d) Constructo de fusión de
albúmina humana biespecífico**



●● = Sitios de apareamiento de cargas

Consecuentemente, como en el ejemplo 1, el constructo como se reclama en nueva reivindicación 1 se comparó con un constructo de anticuerpo biespecifico heteroFc que comprende un tercer dominio, el cual no comprende un enlazador entre los diferentes dominios CH2 y CH3 como se muestra en la Figura 1b); y el constructo de anticuerpo cruzado (X-body) que no comprende un péptido enlazador entre los diferentes dominios CH2 y CH3 y adicionalmente comprende dominios CH y CL como se muestra en la Figura 1c). La figura 2, representa que la expresión de CD69 se detecta a una concentración de constructo de anticuerpo de 10^3 pM o superior, cuando se utiliza una región Fc de la presente invención. Por el contrario, cuando se usa una región heteroFc, la expresión de CD69 ya es evidente a una dosis más baja del constructo de anticuerpo, es decir, a partir de una concentración de 10^2 pM. Esto significa que un constructo de anticuerpo de la invención induce la activación inespecífica de células T solo a concentraciones mucho más altas que el constructo heteroFc. En línea con estos resultados, también la Figura 3 muestra que el constructo de anticuerpo inventivo (Fig. 3 (a)) induce la activación inespecífica de células T solo a concentraciones más altas que un constructo de anticuerpo que comprende el constructo X-body (Fig. 3 (c)).

En consecuencia, los ejemplos y figuras de la presente solicitud demuestran claramente que, de hecho, la región Fc como se reivindica en la nueva reivindicación 1 conduce a una activación de células T más baja. Esto significa que la región Fc como se reivindica en la nueva reivindicación 1 está asociada con efectos secundarios más bajos que otras regiones Fc. El problema técnico a resolver es, por lo tanto, la provisión de un constructo de anticuerpo biespecífico que se une al PSMA y un epítipo extracelular del CD3ε de Macaca humano con propiedades de prolongación de la vida media y bajos efectos secundarios. La solución es el constructo de anticuerpo que comprende un tercer dominio como se reivindica en la reivindicación 1. A la luz de este problema, la pregunta es si el documento D2 citado por el examinador podría haber llevado a la persona experta a llegar a la presente invención.

D2 describe un anticuerpo biespecífico en tándem que comprende, entre otras cosas, una cadena ligera Fab y una unión de cadena pesada Fab a Met, así como un TFcBA que comprende una unión scFv a EpCAM y una primera y segunda región Fc de una secuencia específica unida a través de un conector (reivindicación 1 de D2). El párrafo [0363] de D2 puede describir que una porción Fc puede mediar funciones tales como la inducción de citocinas, la toxicidad celular dependiente de un cuerpo, la fagocitosis, la citotoxicidad por dependencia del complemento y la vida media / tasa de eliminación del antibiótico. Sin embargo, este pasaje de texto, pero también toda la revelación de D2, es completamente silencioso sobre cualquier efecto de la región Fc que pueda tener sobre la activación de las células T. Consecuentemente, D2 no revela el efecto de la activación reducida de las células T, ni esta referencia puede proporcionar ninguna motivación para usar una de las diferentes regiones Fc usadas en D2 en la construcción descrita en D1. Por lo tanto, ni D2 ni tampoco D1 pueden proporcionar ningún incentivo para usar una región Fc como se describe en la presente solicitud en la molécula de anticuerpo de D1 cuando se busca una construcción de anticuerpo que tiene una activación de células T reducida. Por lo tanto, al contrario de lo que afirma el examinador, el contenido de la información en D1 en combinación con D2 no puede hacer obvia la presente solicitud.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no mencionan, describen o sugieren todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 18, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciocho (18) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co