

P-2018/15758

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0009112**

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 Munich, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8460** notificado electrónicamente el 21 de julio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicite prórroga de 30 días el 24 de septiembre de 2020, 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 catorce (14) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1. Se ha modificado la reivindicación 1 especificar que en el que el sitio de glicosilación en la posición 314 de Kabat de los dominios CH2 en el tercer dominio de la construcción del anticuerpo se elimina mediante una sustitución N314G, en el que el dominio CH2 comprende un puente disulfuro de cisteína intradominio y en el que la construcción del anticuerpo preferiblemente no muestra T inespecífica activación celular. Es de resaltar que el soporte para esta modificación se encuentra soportada en el párrafo [0072] de la descripción de la presente solicitud.

1.2. No se incluye la antigua reivindicación 3.

1.3. En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias han sido adecuadas.

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 nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución 59669 de 2020.

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 tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad 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 la objeción formulada por el examinador, se desea manifestar lo siguiente:

Indica el examinador que la reivindicación 13 no es clara debido a que se refiere a cultivar la célula de la reivindicación 10, pero la reivindicación 10 reclama un polinucleótido. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

A este respecto se destaca que la nueva reivindicación 12 recita:

Un proceso para la producción de un constructo de anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho proceso comprende cultivar una célula hospedadora como se define en la reivindicación 11 bajo condiciones que permiten la expresión del constructo de anticuerpo como se define en las

reivindicaciones 1 a 8 y recuperar el constructo de anticuerpo producido a partir del cultivo.

La nueva reivindicación 11 es aquella que hace alusión a la célula hospedadora así:

Una célula hospedadora transformada o transfectada con el polinucleótido como se define en la reivindicación 9 o con el vector como se define en la reivindicación 10.

Es decir, que se ha realizado la corrección respectiva. Adicionalmente, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizó con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador.

4. Unidad de invención

El Examinador indica que la solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un constructo de anticuerpo biespecífico que comprende un scFC en el extremo C-terminal y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2014/114800 (Pág. 3., Líneas 6, 7 y 8), US20080260738 (Pág. 19, Párr. [00169]).

Específicamente, el examinador ha encontrado nueve grupos inventivos.

A fin de superar la objeción, la presente solicitud se ha limitado al grupo inventivo (i) identificado por el examinador, el cual se refiere a un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio se une a un antígeno de superficie de una célula diana, en donde el antígeno de la superficie celular diana es el antígeno tumoral CDH19, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de Macaca, y un tercer dominio comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico, en donde dicho tercer dominio comprende en un orden amino a carboxilo: bisagra-CH2-CH3enlazador-bisagra-CH2-CH3, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo y la composición que comprende el constructo.

5. 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 los documentos WO2014/114800 (D1) y US20080260738 (D3).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una 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.

Específicamente, el examinador indica que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 y cuya diferencia consiste en el constructo de anticuerpo de la solicitud contiene adicionalmente en su extremo C-terminal un tercer dominio que comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico y el cual tiene un orden amino a carboxilo: bisagra-CH2-CH3-enlazador-bisagra-CH2-CH3. A este respecto indica el examinador que dicha característica se encuentra divulgada en D3, por lo que la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un dominio scFc en el extremo C-terminal como lo sugiere el documento D3 en el constructo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Con respecto a estas objeciones, respetuosamente se desea llamar la atención que mientras que D1 puede enseñar una construcción de anticuerpo biespecífico que comprende un CD3 **y** un dominio de unión a CDH19, que actúa a través de la activación específica de las células T, D3 no proporciona ninguna estructura a la que solo se deba agregar el ligante CD3 y el ligante diana (CDH19) de D1, para así obtener la construcción de anticuerpos reivindicada en la presente solicitud. Por el contrario, D3 se aleja de una construcción tal como se describe y reivindica.

La construcción de anticuerpo según la nueva reivindicación 1 requiere específicamente que se prolongue la semivida y no muestre activación inespecífica de células T o activación del complemento. La extensión de la vida media la proporciona el tercer dominio en su conjunto. La evitación de la activación inespecífica de las células T se proporciona mediante una mutación en el dominio CH2 del tercer dominio, es decir, en la posición 314 según la numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es un estándar ampliamente adoptado para numerar los residuos en un anticuerpo de manera consistente. Sin querer ceñirse a la teoría, el intercambio de aminoácidos N314G elimina un sitio de glicosilación en el dominio scFc. Por lo tanto, ya no se puede unir azúcar allí, lo que se requiere para la unión de un dominio Fc al receptor Fc que está, por ejemplo, ubicado en una célula T. Mediante dicha mutación, la unión de la construcción de anticuerpo reivindicada instantáneamente a través de su dominio scFc a un receptor Fc se reduce o elimina significativamente. De este modo, se evita la activación inespecífica de células T que no se desea en inmunoterapia específica.

El documento **D3** no enseña esta ventaja, ya que este documento no enseña la mutación mencionada ni la necesidad de evitar la activación inespecífica de células T porque D3 no está dirigida en absoluto a una terapia específica de células T. Como sabrá el experto en la materia, la terapia específica basada en la activación de células T hace uso de células T como células efectoras que matan a las células diana que, típicamente, NO son células T. Sin embargo, en el párrafo [0197], D3 enumera claramente las células T solo como células diana potenciales: *"Una molécula scFc de la presente invención puede comprender una o más entidades de unión útiles para tratar trastornos que son susceptibles de terapias con anticuerpos. Las enfermedades comunes para las terapias con anticuerpos incluyen cánceres, trastornos relacionados con el sistema inmunológico, trastornos relacionados con las células T, enfermedades metabólicas y enfermedades neurodegenerativas, por nombrar algunas"*. Por lo tanto, a diferencia de la presente invención con D1 y D3 no contempla en absoluto una terapia específica basada en la activación de células T, razón por la cual la persona experta (i) No habría combinado D1 y D3 y (ii) Incluso si al hacerlo, no llegaría al tema específico que se reclama actualmente.

A fin de demostrar que la invención reivindicada es compatible con todos los objetivos individuales divulgados, se llama la atención del examinador sobre el ejemplo 1 de la solicitud y la figura 3 correspondiente. Dicho ejemplo se refiere a la determinación de la expresión de CD69 en CD4+ y CD8+ Células T con citómetro de flujo y mAb conjugados específicos de antígeno. Como se explicó, se observó activación de células T independientes de la diana en términos de regulación positiva de CD69 para varias

construcciones biespecíficas probadas en estos ensayos, pero no (o significativamente menos) en las construcciones de anticuerpos scFc como se reivindica. En detalle, la regulación positiva de CD69 fue en general más pronunciada para las construcciones canónicas de anticuerpos BiTE®, heteroFc y moléculas de cuerpo cruzado en comparación con las construcciones scFc reivindicadas instantáneamente.

Por ejemplo, para la construcción de anticuerpo anti-CDH19 scFc de la presente solicitud, no se observó activación de células T independientes de la diana, mientras que las construcciones alternativas que prolongan la vida media, como las construcciones heteroFc y X-Body indujeron una fuerte regulación positiva de CD69 en la superficie celular de las células T en ausencia de células diana. Lo mismo se demostró para objetivos adicionales MSLN, DLL3, FLT3, EGFRvIII, CD33, CD19, CD20 y CD70 en el Ejemplo 1.

En consecuencia, la falta de activación inespecífica de las células T por el receptor Fc junto con la vida media prolongada como las características reivindicadas de la presente construcción de anticuerpos es una combinación de características ventajosas (ver descripción general, párrafo [0014]).

Esto en absoluto sugerido o enseñado por D3. Aunque describe moléculas scFc mutadas con propiedades de unión a Fc modificadas, como scFc10.2, D3 enseña repetidamente que las moléculas de scFc como scFc10.1 con propiedades de unión a Fc intactas son más activas y, por tanto, más preferidas:

"Las moléculas de scFc de la invención, y en particular la propia porción de Fc de cadena sencilla (a saber, scFc10.1, scFc10.2 y scFc10.3) abordan las deficiencias de las terapias convencionales discutidas anteriormente. Sorprendentemente se descubrió que una realización scFc del presente invención podría ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Como se describe en el Ejemplo 5 a continuación, estos scFc se ensayaron en dos ensayos para determinar la actividad inhibidora en ensayos de inmunocomplejos. Específicamente, scFc10.1 bloqueó competitivamente la secreción mediada por inmunocomplejos de IL-6 TNF-alfa, MCP-1 e IL-13 de mastocitos MC / 9 murinos (scFc10.3 también mostró cierta actividad inhibidora, pero fue menos activo que scFc10.1). Por el contrario, scFc10.2, que contiene la región de bisagra mutada descrita en el Ejemplo 2, estaba inactivo. Estos datos sugirieron que el scFc10.1 se unía a los receptores Fc de la superficie celular y bloqueaba su interacción con los complejos inmunes extracelulares, evitando así la liberación de citocinas. En consecuencia, las

moléculas de scFc de la invención pueden actuar solas como terapéuticas para tratar enfermedades inmunes o pueden usarse como un socio de fusión con moléculas scFv específicas de la diana o pares en tándem de moléculas scFv para formar potentes moléculas de unión multiespecíficas candidatas a fármacos”.

Por lo tanto, D3 enseña lejos de, por ejemplo, scFc10.2 que comprende una configuración como se reivindica en este documento, razón por la cual D3 enseña lejos de dicha configuración, ya que el experto en la lectura de D3 busca un dominio scFc terapéuticamente activo.

Aún más, D3 deja a los expertos en la duda de qué disposición de enlazador, bisagra, dominio CH2 y CH3 a elegir. Con este fin, D3 proporciona una selección de seis arreglos posibles para el primer monómero Fc y el segundo monómero Fc entre los que el experto tendría que elegir: “En un ejemplo no limitativo, dicho primer monómero Fc y dicho segundo monómero Fc son dispuestos en un orden de amino a carboxilo seleccionado de: a) Bisagra-CH2-CH3-enlazador-Bisagra-CH2-CH3; b) Bisagra-CH2-CH3-enlazador-CH2-CH3; c) Bisagra-CH2-enlazador-Bisagra-CH2-CH3-enlazador-CH3; d) Bisagra-CH2-enlazador-CH2-CH3-enlazador-CH3; e) enlazador-CH2-CH3-enlazador-CH2-CH3; y f) CH2-enlazador-CH2-CH3-enlazador-CH3”. Por lo tanto, la disposición como se reivindica en esta oportunidad no es una elección inmediatamente obvia de D3.

Además de la incertidumbre explicada anteriormente debido a la provisión de una opción que el experto en la materia tiene que elegir para combinar con D1, hay aún más opciones en D3, lo que hace menos probable que el experto haya elegido una disposición de dominio que podría hacer obvio el arreglo de dominio actualmente reclamado. Incluso si D3 enseña una construcción tascFv-scFc en el párrafo [0169], D3 también enseña en el párrafo [0170] un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la invención D3 que comprende un scFv en el terminal N de una Fc de cadena sencilla y otro en el terminal C de el único Fc (un "biscFv-scFc"). Por tanto, el experto en la materia que considere que D3 une dos dominios de unión a un scFc también se dejaría a la decisión de colocar el scFc en el extremo C del extremo a otros dominios de unión o entre ellos. No hay ningún dato u otra sugerencia en D3 que guiaría al experto en la posición preferida. Sin embargo, como ha demostrado el solicitante mediante los datos presentados con la respuesta anterior, colocar el scFc entre los dos dominios de unión reduce en gran medida la eficacia si uno de estos dominios de unión es un dominio de unión de CD3 que se acopla a las células T en el que D3 es completamente silencioso. En vista de estos datos disponibles del formato de la nueva construcción de anticuerpos y en vista de que D3 no enseña un scFc que extiende la vida media y que evita la

actividad de Fc inespecífica, incluso una combinación de D1 con D3 no puede representar el objeto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes.

En este sentido, y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D3 no enseñan o sugieren estos efectos beneficiosos de la composición reivindicada, es posible afirmar que la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 14 implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada inventiva según las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

6. 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;
- ii) La presente solicitud es clara, cumple con el requerimiento de unidad de invención de conformidad con el Artículo 25 de la Decisión 486; y
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0009112
Recibo: 20-95382
Fecha: 25/11/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 469279
CUS: 810621894

Patente PCT
CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO BIESPECÍFICOS QUE SE LIGAN A CÉLULAS T

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000