

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS DE UNIÓN ESPECÍFICA A PD1 Y LAG3."-Clase **C07K 16/28**.-Expediente número **NC2019/0009076**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 30 de noviembre de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14877** con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción, la unidad de invención y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el concepto técnico. Las modificaciones se resumen a continuación:

- En la **reivindicación 1** se incluyó el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3, en donde se define un dominio VH con sus 3 regiones hipervariables en la cadena pesada y un dominio VL con sus 3 regiones hipervariables en la cadena ligera. Esta modificación encuentra pleno sustento en la reivindicación 3 originalmente presentada.
- En la **reivindicación 5 (reivindicación 6 modificada)** se ha eliminado los literales (b) a (e).

- En las **reivindicaciones 15 y 17 (reivindicaciones 20 y 22 modificadas)** se eliminaron los porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la primera cadena pesada, la primera cadena ligera, la segunda cadena pesada y la segunda cadena ligera del anticuerpo específico PD1/LAG3 reclamado.
- Las **reivindicaciones 3, 7, 8, 10, 19 y 23 a 37** han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- El orden y dependencia de las reivindicaciones fueron ajustados en concordancia a lo descrito anteriormente.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **21 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a anticuerpos específicos de unión específica a PD1 y LAG3 que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara ya que no define un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a la proteína 1 de muerte celular programada (PD1) y un segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3), en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena ligera y la cadena pesada; o la región variable de la cadena ligera (VL) y la región variable de cadena pesada (VH); o la estructura aminoácida de las 6 CDR's comprendidas en la VL y la VH del segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3). Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo biespecífico reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incorporar en la reivindicación independiente*

las secuencias de aminoácidos específicas (con su respectivo SEQ ID No.) que se fijan al antígeno LAG3.”

Respecto a esta objeción, me permito señalar las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, en donde se incluyó las secuencias de aminoácidos del dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3, en donde se define un dominio VH con sus 3 regiones hipervariables en la cadena pesada y un dominio VL con sus 3 regiones hipervariables en la cadena ligera.

De esta manera, la reivindicación 1 modificada es completamente clara y autosuficiente al reclamar un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a la proteína 1 de muerte celular programada (PD1) y un segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3), en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas.

Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 es totalmente clara en la materia que reclaman, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 9 y 29 no son claras porque presentan errores tipográficos al indicar que "el anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o i (...)" y "Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 14 a 19 p 22 a 24 o 28 (...)". Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la mencionada reivindicación."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 29 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, por favor note que el error tipográfico en la reivindicación 9 (nueva reivindicación 6) ha sido corregido.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 10 no es clara porque menciona que el segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 56 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 57. No obstante, como se evidencia en la memoria descriptiva (Pág. 133, Tabla C), dichas secuencias de aminoácidos no corresponden a dominios variables de la cadena (VH) pesada o ligera (VL), sino por el contrario, hacen referencia a las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) RHV-H1 MDX25F7 (SEQ ID NO: 56) y RHV-H2 MDX25F7*

MDX25F7 (SEQ ID NO: 57). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes."

Respecto a esta objeción, por favor note que la reivindicación 10 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

En este sentido, solicito amablemente que se de por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 19, 20, 22, 25 y 27 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la primera cadena pesada, la primera cadena ligera, la segunda cadena pesada y la segunda cadena ligera del anticuerpo biespecífico PD1/LAG3 reclamado."*

Respecto a esta objeción, en primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 19, 25 y 27 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, por favor note que se ha eliminado la referencia a los porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la primera cadena pesada, la primera cadena ligera, la segunda cadena pesada y la segunda cadena ligera del anticuerpo reclamado de las reivindicaciones 20 y 22.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 31, 34 y 37 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las cadenas pesadas y las cadenas ligeras del anticuerpo biespecífico PD1/LAG3 reclamado. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con al menos 95% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 103, 114, 116, 117, 119, 121, 123 a 127 que caracterizan las cadenas pesadas; y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 99, 101, 105, 109, 115 que caracterizan las cadenas ligeras."*

Respecto a esta objeción, por favor note que las reivindicaciones 31, 34 y 37 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

En este sentido, solicito amablemente que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 40 no es clara porque presenta un error de redacción relacionado con la numeración de la dependencia de la reivindicación al indicar que: "Método para producir el anticuerpo biespecífico según las reivindicaciones 1 a 37, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 42 (...)"*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes."

En relación con esta objeción, me permito señalar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en donde se ajustó la numeración y dependencia de todo el capítulo de tal manera que la reivindicación 40 es ahora la reivindicación 20, la cual recita un *"Método para producir el anticuerpo biespecífico según las reivindicaciones 1 a 17, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 19 (...)"*.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 2, 19, 20, 22, 25, 27, 31, 34, 37 y 41 no son claras porque los términos "al menos" y "una o más" son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto."*

Respecto a esta objeción, en primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 19, 25, 27, 31, 34 y 37 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, por favor note que se ha eliminado la referencia a los términos imprecisos de las reivindicaciones 2, 20, 22 y 41.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones del Señor Examinador cumpliendo así a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

Con respecto a la descripción de la presente solicitud, el examinador afirma lo siguiente:

“La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 13 - Radicado Nº NC2019/0009076 el 22 de agosto de 2019), no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas que evidencie que un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a la proteína 1 de muerte celular programada (PD1) (Anti-PD-1 0376) y cualquier dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3), sea capaz de potenciar significativamente ($P<0,01$ y $P<0,0001$) las funciones efectoras de las células T CD4 específicas de antígeno tumoral (procedentes de CMSP de pacientes de melanoma), es decir, la secreción de granzima B e IFN-gamma ((Ejemplo, 12, Fig. 12 y 13); y evidencie un potente efecto antitumoral mediante la terapia de combinación de los anticuerpos biespecíficos PD1/LAG3 (0927) y TCB CD3 ACECAM5 in vivo (Ejemplo 13, Fig. 15A – F, Tabla 28). En este punto, se le aclara al solicitante, que la memoria descriptiva demuestra puntualmente el desarrollo de los anticuerpos biespecíficos PD1/LAG3 0927-PD1(0376)/aLAG3(0414); PD1/LAG3 8970 PD1(0376)/aLAG3(0414); PD1/LAG3 8310 aLAG3(0414)/PD1(0376); PD1/LAG3 8312aLAG3(0414)/PD1(0376); PD1/LAG3 0725aLAG3(0414)/aPD1(0376); y PD1/LAG3 0750aLAG3(0414)/aPD1(0376), los cuales están caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) tal y como se describe en la Tabla C de la memoria descriptiva. En consecuencia, se le sugiere al solicitante, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas biespecíficas PD1/LAG3 desarrolladas, que presentan suficiencia en la descripción.”

En este aspecto, me permito llamar su atención al nuevo capítulo reivindicatorio, donde la reivindicación 1 se refiere a un anticuerpo biespecífico que comprende el anticuerpo PD1 con 6 regiones hipervariables (RHV) de SEQ ID nº 1 a 6 (PD1-0103) y el anticuerpo LAG3 con 6 RHV de SEQ ID nº 14 a 19 (aLAG3 0414).

En este sentido, me permito señalar que, siguiendo la sugerencia del examinador, se ha realizado una razonable generalización de la materia reclamada al restringir el alcance del capítulo reivindicatorio a solo el anticuerpo biespecífico PD1/LAG3 0927-PD1(0376)/aLAG3(0414) (ver tabla 14) y PD1/LAG3 0725aLAG3(0414)/aPD1(0376) (ver tabla 19).

Por tanto, los anticuerpos biespecíficos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio encuentran pleno sustento en la descripción de la solicitud.

En vista de lo anterior, me permito señalar que la descripción de la solicitud en estudio es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión 486 del 2000.

5. UNIDAD DE INVENCION

En este aspecto, el Examinador señala que la solicitud carece de unidad de invención, pues en su opinión, la solicitud reclama más de un grupo inventivo. Así, el Examinador establece los siguientes grupos inventivos:

"Grupo inventivo 1: *Anticuerpos biespecíficos* **PD1/LAG3 0927-PD1(0376)/aLAG3(0414), PD1/LAG3 8970 PD1(0376)/aLAG3(0414), PD1/LAG3 8310 aLAG3(0414)/PD1(0376), PD1/LAG3 8312aLAG3(0414)/PD1(0376), PD1/LAG3 0725aLAG3(0414)/aPD1(0376) y PD1/LAG3 0750aLAG3(0414)/aPD1(0376)** (*Reivindicaciones: 1 a 6, 8, 11 a 19, 21, 23 a 26, 28 a 36, 38 a 41 – Todas parcialmente; Reiv. 9, 20, 22 y 27 completamente*).

Grupo inventivo 2: *Anticuerpos biespecíficos* **PD1/LAG3 0799 - PD1(0376)/aLAG3(0416), PD1/LAG3 8984 PD1(0376)/aLAG3(0416), PD1/LAG3 8311aLAG3(0416)/PD1(0376) y PD1/LAG3 8313aLAG3(0416)/PD1(0376)** (*Reivindicaciones: 1 a 6, 8, 11 a 19, 21, 23 a 26, 28 a 36, 38 a 41 – Todas parcialmente*).

Grupo inventivo 3: *Anticuerpos biespecíficos* **PD1/LAG3 9010 PD1(0376)/aLAG3(25F7), PD1/LAG3 1252aLAG3(25F7)/PD1(0376), PD1/LAG3 1088aLAG3(25F7)/PD1(0376) y PD1/LAG3 0918aLAG3(25F7)/aPD1(0376)** (*Reivindicaciones: 1 a 5, 7, 11 a 19, 21, 23 a 26, 28 a 36, 38 a 41 – Todas parcialmente; Reiv. 37 completamente*).

En este sentido, me permito afirmar que la presente solicitud si cumple el requisito de unidad de invención.

Así me refiero al nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, que se limita a los anticuerpos biespecíficos **PD1/LAG3 0927-PD1(0376)/aLAG3(0414)** y **PD1/LAG3 0725-aLAG3(0414)/aPD1(0376)** comprendidos en el grupo inventivo 1.

De este modo, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere a un único concepto inventivo, razón por la cual solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

En vista de lo anterior, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a las exigencias de la Decisión 486 del 2000.

6. NIVEL INVENTIVO.

El examinador considera que la materia reclamada carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** "*Multiple Bispecific Checkpoint Combinations Promote T cell activation*" (Bernett, M. J. et al., Xencor.) y **D2** "*Covalently bonded diabodies having immunoreactivity with PD-1 and LAG-3, and methods of use thereof*" (WO2015200119).

En primer lugar, el examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga un anticuerpo biespecífico PD-1 x LAG-3 en el cual se caracterizó su capacidad para la activación de células T *in vitro* e *in vivo*.

Así, el examinador afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, con respecto al anticuerpo biespecífico PD-1/LAG-3 divulgado en **D1**, consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena pesada (VH) y cadena ligera (VL) del primer dominio de unión al antígeno PD1 (0376) del anticuerpo biespecífico reclamado.

Asimismo, el Examinador afirma que no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación independiente no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo reclamado y, por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Sin embargo, el examinador afirma que el documento D2 ya divulga las metodologías para desarrollar anticuerpos biespecíficos PD-1/LAG-3 que consisten en la expresión recombinante de moléculas de ácido nucleico que codifican dichos anticuerpos. En este sentido, el examinador afirma que estas metodologías son ampliamente reconocidas en el estado del arte y son propias del trabajo del experto en la materia.

En consecuencia, el examinador concluye que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a combinar las metodologías para la generación de anticuerpos biespecíficos PD-1/LAG-3 del documento D2 y el anticuerpo biespecífico PD-1 x LAG-3 de D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo tanto, lo considera obvio.

Además, el examinador afirma que el documento D2 da a conocer los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos biespecíficos LAG-3/PD-1, los vectores de expresión que comprenden dichos ácidos nucleicos, las células huésped que comprenden dichos vectores y, una composición farmacéutica que comprende como un componente activo los anticuerpos biespecíficos LAG-3/PD-1.

Finalmente, el examinador afirma que las reivindicaciones 2, 4, 5, 11 a 18, 21, 23, 24, 26, 28 a 30, 32, 33, 35, 36, 38 a 41 tampoco cumplen el requisito de actividad inventiva.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el examinador, los anticuerpos biespecíficos de unión específica a PD1 y LAG3, objeto de la presente solicitud no pueden deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados.

6.1. Características del objeto reclamado

En primer lugar, me refiero a la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud que ahora recita:

"Anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a la proteína 1 de muerte celular programada (PD1) y un segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente al gen 3 de activación linfocitaria (LAG3), en el que:

dicho primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende:

- (i) RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1,*
- (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 2, y*
- (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 3, y un dominio VL que comprende:*
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 4,*
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 5 y*
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 6, y*

el segundo dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 comprende un dominio VH que comprende:

- (i) RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 14,*
- (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 15, y*
- (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 16; y un dominio VL que comprende:*
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 17,*
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18, y*
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 19."*

De esta manera, el capítulo reivindicatorio modificado ahora se dirige a anticuerpos biespecíficos que comprenden un primer dominio de unión a antígeno que comprende las regiones hipervariables (HVR) del anticuerpo PD1-0103 que se une con alta afinidad a PD1

y un segundo dominio de unión a antígeno que comprende las regiones hipervariables (HVR) del anticuerpo aLAG3 0414 que se une con alta afinidad a LAG3, el cual tiene una menor afinidad que el anticuerpo PD1 (ver Tabla 21 en la página 218 de la descripción).

Adicionalmente, me permito señalar que, los anticuerpos biespecíficos reclamados están diseñados para unirse específicamente a las células T que expresan solo PD1 o que coexpresan los receptores PD1 y LAG3 en su superficie. En comparación con los anticuerpos LAG3, los anticuerpos biespecíficos muestran una unión reducida a las células Treg bajas en PD1 positivas para LAG3 y una unión preferente a las células T que coexpresan tanto PD1 como LAG3 (ver Ejemplo 12.2).

Adicionalmente, se ha encontrado que los anticuerpos biespecíficos con el anticuerpo LAG3 específico reivindicado mostraron menos internalización como se analizó en el Ejemplo 12.1 que los anticuerpos biespecíficos que comprenden otros anticuerpos LAG3.

Además, los anticuerpos biespecíficos que comprenden el anticuerpo LAG3 0414 podieron potenciar significativamente la secreción de Granzima B por las células T CD4 en comparación con las células T CD4 no tratadas y fueron más eficaces que los anticuerpos biespecíficos que comprenden otros anticuerpos LAG3.

6.2. En cuanto a la divulgación del estado de la técnica

Estado de la técnica más cercano:

El documento D1 Barnett y col. describe diferentes anticuerpos biespecíficos que comprenden combinaciones de puntos de control, por ejemplo, PD1 x CTLA-4, PD1 x LAG3, CTLA-4 x LAG3 y PD1 x BTLA.

En este sentido, en dicho documento se describen anticuerpos biespecíficos con un dominio Fc modificado y un dominio de unión a antígeno que es un scFv; sin embargo, **no se proporciona información sobre las propiedades que deberían tener los dominios de unión a antígeno específicos.** Se muestra que PD1 x LAG3 promueve la activación de las células T (proporcionada como nivel de IL-2) ligeramente mejor que un anticuerpo PD1 bivalente, sin embargo, la activación de las células T es aún más potenciada por PD1 x CTLA-4 y CTLA-4 x LAG3.

Por tanto, una persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna de seleccionar la combinación de PD1 x LAG3 dado que el mismo documento también enseña una mejor activación de células T por PD1 x CTLA-4 y CTLA-4 x LAG3.

Efecto técnico alcanzado

Ahora, el examinador afirma que la diferencia presentada entre la presente invención y la invención divulgada en el documento D1 no posee un efecto técnico debido a que la reivindicación 1 no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo biespecífico PD-1/LAG-3 reclamado.

A este respecto, me permito señalar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se incluyó el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3, en donde se define un dominio VH con sus 3 regiones hipervariables en la cadena pesada y un dominio VL con sus 3 regiones hipervariables en la cadena ligera.

Además, como se mencionó anteriormente, los anticuerpos biespecíficos con el anticuerpo LAG3 específico reivindicado mostraron menos internalización y pudieron potenciar significativamente la secreción de Granzima B por las células T CD4 en comparación con las células T CD4 no tratadas.

No obviedad de la solución alcanzada

Por otro lado, de acuerdo con lo afirmado por el examinador, el documento D2 ya divulgaba las metodologías para desarrollar anticuerpos biespecíficos PD-1/LAG-3 que consisten en la expresión recombinante de moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos.

Adicionalmente, de acuerdo con el examinador, la persona normalmente versada en la materia hubiera encontrado en el documento D2 (WO2015200119) la solución para poder llegar al objeto de la reivindicación 1 con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

De esta manera, me permito señalar que, el objeto de la reivindicación 1 modificada no es obvio sobre el estado de la técnica por las siguientes razones:

En primer lugar, el documento WO 2015/200119 A1 (D2) describe diacuerpos biespecíficos que tienen inmunorreactividad con PD1 y LAG3. Los diacuerpos se caracterizan porque comprenden construcciones scFV que interactúan entre sí para formar un "diacuerpo", en el que el VL de una cadena se asocia con el VH de la otra cadena (véase el párrafo [0052] de D2).

En este sentido, por favor note que, las moléculas preferidas de D2 son diacuerpos biespecíficos que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que poseen dos sitios de unión a epítipo que son inmuno-específicos para PD1 y dos sitios de unión a epítipo que son

inmunoespecíficos para LAG3, es decir, un diacuerpo tetravalente biespecífico de PD1 x LAG3 (ver por ejemplo el párrafo [0042] de D2).

Por lo tanto, las moléculas preferidas del documento D2 comprenden 2 dominios de unión al antígeno PD1 y 2 dominios de unión al antígeno LAG3 a diferencia de los anticuerpos biespecíficos de la presente invención que comprenden solo 1 dominio de unión al antígeno PD1 y 1 dominio de unión al antígeno LAG3.

Además, D2 no proporciona ninguna información sobre las propiedades específicas que deberían tener los dominios de unión al antígeno PD1 y LAG3 y tampoco hay indicios de las propiedades ventajosas específicas de los anticuerpos biespecíficos como se reivindica ahora.

Por lo tanto, las moléculas del documento D2 no solo presentan diferencias estructurales con los anticuerpos reclamado en la presente solicitud, si no que, además, tampoco dan información de las propiedades que presentan sus dominios de unión.

De este modo, la persona normalmente versada en la materia tampoco habría tenido motivación alguna de usar las enseñanzas del documento D2, ya que dicho documento esta dirigido a diacuerpos biespecificos en donde dicho documento tampoco proporciona ni enseña información de las propiedades que los dominios de unión al antígeno PD1 y LAG3 de estos diacuerpos deberían tener.

Con base en lo anterior, y a pesar de que el examinador considere que los documentos **D1** y **D2** proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos, solos o en combinación, no enseñan, sugieren o anticipan los anticuerpos biespecíficos de unión específica a PD1 y LAG3 con todas sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado en la nueva reivindicación 1. Asimismo, dado que las nuevas reivindicaciones 2 a 21 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, me permito afirmar que **D1** y **D2** tampoco las enseñan, sugieren o anticipan.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar anticuerpos biespecíficos de unión específica a PD1 y LAG3, se refiere a un único concepto inventivo y está plenamente

soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que los anticuerpos biespecíficos de unión específica a PD1 y LAG3, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones presentadas en respuesta al Oficio N° 14877, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **239 a 243** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **21 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**