

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16083

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 22 de agosto de 2019, con el N° NC2019/0009076, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS DE UNIÓN ESPECÍFICA A PD1 Y LAG3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/058382 del 3 de abril de 2018.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 870 el 30 de agosto de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14877, notificado el 30 de noviembre de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0009076 el 24 de febrero de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 21 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”.

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 21 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009076 el 24 de febrero de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a 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), que difiere del estado de la técnica más cercano, Bernett, M. J. *et al.*, 2016¹, en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena pesada (VH) (CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3) y las tres CDRs de la VL CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 del primer dominio de unión al antígeno PD1 (0376); y en las

¹Bernett, M. J. *et al.*, 2016. Multiple Bispecific Checkpoint Combinations Promote T cell activation: Recuperado desde: <https://investors.xencor.com/static-files/f388d30a-3d0d-4a69-9a43-876a3b38f79f>.



Resolución N° 16083

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

secuencias de aminoácidos que caracterizan las tres CDRs de la VH CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3; y las tres CDRs de la VL CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 del segundo dominio de unión al antígeno LAG3 (0414). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) los anticuerpos biespecíficos PD1/LAG3 denominados 0927, 8310 y 8970 presentan una afinidad de unión (ELISA expresado como valores de EC_{50} [nM]) a PD1 humano de 0.07, 0.06 y 0.05 respectivamente; a LAG3 humano de 0.18, 0.06 y 0.04 respectivamente; a la superficie celular de células CHO que expresan PD1 de 0.1, 0.34 y 0.46 respectivamente; y a la superficie celular de células CHO que expresan LAG3 de 0.23, 0.20 y 0.20 respectivamente (Tabla 21, Ejemplo 11); (ii) el anticuerpo biespecífico 0927 conservó la capacidad de unión preferente a las células T convencionales frente a las células T reguladoras (Treg) (Ejemplo 12.2, Fig. 10C); (iii) el anticuerpo biespecífico 0927 indujo el escape de células T convencionales del estrecho control de las células T reguladoras, tal como lo demuestra la secreción de una cantidad significativamente superior de granzima B que de las células T convencionales en presencia de anticuerpo anti-PD1 parental o pembrolizumab solo ($P < 0,05$) o en ausencia de inhibidores de punto de comprobación ($P < 0,001$) (Ejemplo 12.3, Fig. 11); y (iv) el anticuerpo biespecífico 0927 a una concentración de 3 mg/kg suprimió por completo el crecimiento tumoral en todos los animales tratados (ratones HSC-NSG con células BXPC3/línea celular de carcinoma pancreático humano que expresan ACECAM5) (Ejemplo 13, Figs. 14, 15A a 15 F). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 21 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS DE UNIÓN ESPECÍFICA A PD1 Y LAG3”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 39/00.

Reivindicaciones: 1 a 21 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009076 el 24 de febrero de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Domicilio: GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Jens FISCHER, Christian KLEIN, Laura CODARRI DEAK, Sabine IMHOF-JUNG, Mario PERRO, Stefan SEEBER y Patrick Alexander Aaron WEBER.

Prioridad N°: 5/04/2017, EP, 17165125.0.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2018/058382

Fecha: 3 de abril de 2018.

Resolución N° **16083**

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

Vigente desde: 3 de abril de 2018

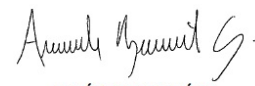
Hasta: 3 de abril de 2038.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 de marzo de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.03.23
17:02:38 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



Resolución N° 16083

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. 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 n° 1,
 - (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 2, y
 - (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 3, y un dominio VL que comprende:
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 4,
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 5 y
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 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 n° 14,
 - (ii) RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 15, y
 - (iii) RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 16; y un dominio VL que comprende:
 - (i) RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 17,
 - (ii) RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 18, y
 - (iii) RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 19.
2. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc que es una IgG, en particular un dominio Fc de IgG₁ o un dominio Fc de IgG₄.
3. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende:
 - (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 7 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 8, o
 - (b) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 10, o
 - (c) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 11, o
 - (d) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 12, o
 - (e) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 13.
4. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 10.

Resolución N° 16083

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

5. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el 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 n° 20 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 21.
6. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
el primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 comprende un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 10
y 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 n° 20 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n° 21.
7. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc de la subclase IgG1 humana con las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice EU de Kabat).
8. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc que comprende una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc.
9. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la primera subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos S354C y T366W (numeración según el índice EU de Kabat) y la segunda subunidad del dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos Y349C, T366S y Y407V (numeración según el índice EU de Kabat).
10. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un dominio Fc, un primer fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1 y un segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3.
11. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en uno de los fragmentos Fab, los dominios variables VL y VH se sustituyen uno por otro de manera que el dominio VH es parte de la cadena ligera y el dominio VL es parte de la cadena pesada.
12. Anticuerpo biespecífico según la reivindicación 10 u 11, en el que el primer fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a PD1, los dominios variables VL y VH se sustituyen uno por el otro.
13. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un fragmento Fab en el que en el dominio constante CL, el aminoácido en la posición 124 se sustituye independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración según el índice EU de Kabat) y en el que en el dominio constante CH1, los aminoácidos en las posiciones 147 y 213 se sustituyen independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración según el índice EU de Kabat).



Resolución N° 16083

Ref. Expediente N° NC2019/0009076

14. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que en el segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3, en el dominio constante CL, el aminoácido en la posición 124 se sustituye independientemente por lisina (K), arginina (R) o histidina (H) (numeración según el índice EU de Kabat) y en el que en el dominio constante CH1, los aminoácidos en las posiciones 147 y 213 se sustituyen independientemente por ácido glutámico (E) o ácido aspártico (D) (numeración según el índice EU de Kabat).
15. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende una primera cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 96, una primera cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 98, una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 100, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 101.
16. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el anticuerpo biespecífico comprende un segundo fragmento Fab que comprende el dominio de unión a antígeno que se une específicamente a LAG3 que se encuentra fusionado con del extremo C-terminal del dominio Fc.
17. Anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 16, que comprende una primera cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 96, una primera cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 98, una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 144, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID n° 101.
18. Polinucleótido codificante del anticuerpo biespecífico según cualquiera las reivindicaciones 1 a 17.
19. Célula huésped procariótica o eucariótica que comprende el polinucleótido según la reivindicación 18.
20. Método para producir el anticuerpo biespecífico según las reivindicaciones 1 a 17, que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 19 bajo condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo biespecífico y recuperar el anticuerpo biespecífico a partir del cultivo.
21. Composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

