

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. -**I-MAB BIOPHARMA CO. LTD.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF**". Clase **C07K 16/24**.- Expediente número **NC2019/0002550**.

1. A través del presente memorial, atentamente me permito dar respuesta al auto dictado por ese Despacho correspondiente al Oficio N° **1003** notificado por fijación en línea el 2 de febrero del 2021.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico reportado en dicho auto en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el título y la descripción 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. TÍTULO DE LA SOLICITUD

En primer lugar, la examinadora asegura que el título de la presente solicitud no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud y además hace referencia a usos, los cuales no son patentables.

Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta la amable sugerencia de la examinadora, es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud a:

"ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF".

Dicho título define de manera clara el objeto de la presente solicitud sin hacer referencia a materia no patentable, por lo que solicito amablemente que se dé por superada la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **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 la examinadora en el concepto técnico. Los cambios realizados se resumen a continuación:

- Se eliminó de las **reivindicaciones 12 y 14** actualmente presentadas toda referencia a porcentajes de identidad.
- Se aclaró en el preámbulo de la **reivindicación 26** actualmente presentada que se cubre un método *in vitro*.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 19 a 25** actualmente presentadas.
- Se reenumeró la **reivindicación 26** actualmente presentada, de tal forma que ahora corresponde a la **reivindicación 19**.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **19 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a anticuerpos anti-GM-CSF 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 a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Exclusiones a la patentabilidad**

Ahora, la examinadora indica que el objeto de las reivindicaciones 20 a 25 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la decisión 486 por referirse a métodos de tratamiento.

Al respecto, por favor note que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. En este sentido, se supera completamente la objeción de la examinadora a este respecto.

4.3. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

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

- *"La reivindicación 12 y 14 no son claras, porque reclaman un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada y ligera que comprenden secuencias de aminoácidos de 'al menos 90% de identidad'. Dicho porcentaje de identidad contempla un sin número de posibles variantes estructurales que comprenden múltiples estructuras para los CDR's de unión al antígeno, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud; y, además, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a porcentajes de identidad por las secuencias (SEQ ID NO) de las variantes comprendidas, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo."*

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que las reivindicaciones objetadas han sido modificadas, de tal forma que ya no hacen referencia a porcentajes de identidad y se limitan a caracterizar los anticuerpos o fragmentos de los mismos reclamados por sus secuencias exactas.

Teniendo en cuenta lo anterior, estas reivindicaciones ahora son claras, por lo que solicito amablemente que se retire esta objeción.

- *"La reivindicación 19 no es clara, porque reclama una célula aislada que no está definida en términos de una línea celular. Se sugiere al solicitante caracterizar adecuadamente el objeto reclamado en el preámbulo de la reivindicación."*

Al respecto de esta objeción, por favor note que la reivindicación objetada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio, dando así por superada esta objeción.

- *"La reivindicación 26 no es clara, ya que hace referencia a 'Un método para detectar la expresión de GM-CSF en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo o fragmento del mismo (...)', sin embargo, no define si dicho método se realiza in vitro o in vivo, por lo cual el alcance de la reivindicación incluiría un método de diagnóstico, materia no patentable de acuerdo con el art. 20 d) de la Decisión 486. Se sugiere señalar en el preámbulo de la reivindicación que corresponde a un método in vitro."*

Frente a esta objeción, y siguiendo la amable recomendación de la examinadora, el preámbulo de la reivindicación objetada fue modificado, de tal forma que ahora se especifica que la reivindicación protege un método *in vitro*. Por lo tanto, solicito atentamente dar por superada esta objeción.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por

completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, la examinadora objeta el nivel inventivo de la solicitud con respecto a los documentos WO2008141391 (**D1**) y WO2010124163 (**D2**).

Así, la examinadora indica que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 pues divulga anticuerpos monoclonales humanizados o un fragmento del mismo que se unen a GM-CSF humano con alta afinidad.

De esta forma, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo aislado del documento D1 consiste en la secuencia de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad, a cuya diferencia no se encuentra asociado un efecto técnico.

Por otro lado, la examinadora señala que el documento D2 enseña un anticuerpo monoclonal humano anti-GM-CSF que exhibe una fuerte unión a dicho antígeno humano, el cual además puede ser biespecífico y multiespecífico, por lo que presenta especificidad para dos epítomos diferentes.

En consecuencia, la persona versada en la materia seguiría la metodología de D2 para obtener un anticuerpo aislado o fragmento del mismo como lo describe D1, y así llegar de manera obvia a la materia reclamada, por lo que se considera que el capítulo reivindicatorio actual carece de nivel inventivo.

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por la examinadora, los anticuerpos protegidos por la presente solicitud sí tienen un efecto asociado a los mismos que no puede ser fácilmente predicho del estado del arte previo. Así, a continuación, me resaltar los diferentes efectos técnicos asociados a la invención que no son obvios a partir del estado del arte previo:

- Reactividad cruzada:

En primer lugar, me permito resaltar que los anticuerpos reclamados tienen una excelente afinidad de unión y actividad biológica, que además es exhibida en experimentos preclínicos en animales, incluyendo monos Rhesus y cynomolgus.

Así, y como se muestra en los ejemplos 2 y 12, los anticuerpos tienen un EC₅₀ casi igual contra proteínas GM-CSF humanas como en proteínas de Rhesus. En particular,

el párrafo [0175] indica que "Como se muestra en la Figura 3, ambos anticuerpos 23F4 y 50C5 mostraron una unión dependiente de la dosis al GM-CSF humano con EC₅₀ de 11.8 ng/ml y 14.6 ng/ml respectivamente, y rhesus GM-CSF con EC₅₀ de 10.2 ng/ml y 21.7 ng/ml respectivamente"

Además, los anticuerpos humanizados (p. Ej., Hu23F4-13, Hu23F4-27, Hu23F4-36, Hu50C5-17 y Hu50C5-23) retuvieron la misma EC₅₀ contra la proteína rhesus GM-CSF, es decir, de 7,44 ng/ml a 21,63 ng/ml (ver la Tabla del Ejemplo 12).

Además, cuando uno de estos anticuerpos, Hu23F4-27, se probó *in vivo* en monos cynomolgus, mostró una excelente farmacocinética, incluida una vida media de 121-220 horas y una C_{max} de 11,1 ± 4,6 µg/ml de una dosis de 0,4 mg/kg. Dichos datos, tanto de monos humanos como de rhesus y cynomolgus, colocan a los anticuerpos en una posición para que se continúe su desarrollo.

Por el contrario, ninguno de los documentos citados por la examinadora describe tales ventajas para sus anticuerpos anti-GM-CSF. Así, por un lado, ninguno de los documentos citados divulga valores de EC₅₀ como los presentados en la presente solicitud, y mucho menos evidencian la reactividad cruzada de los anticuerpos reclamados. Por lo tanto, la inesperada gran reactividad cruzada y la excelente farmacocinética de los anticuerpos reivindicados en los monos son ventajosos porque permiten pruebas preclínicas fiables.

- **Actividad contra el síndrome de liberación de citocinas**

Adicionalmente, y tal como se describe en la solicitud, los anticuerpos anti-GM-CSF de la invención podrían inhibir varias citocinas producidas por macrófagos inflamatorios similares a M1, ya que *"GM-CSF puede polarizar macrófagos en macrófagos inflamatorios similares a M1, que producen una variedad de citocinas como TNF, IL-6, IL-12p70, IL-23 o IL-1β y, por lo tanto, promueven las respuestas Th1-Th17"* (párrafo [0131]).

En la actualidad, se cree comúnmente que una de las principales causas de muerte entre los pacientes con COVID 19 es el síndrome de liberación de citocinas (CRS), que es una forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y ciertos medicamentos, como el anticuerpo CD20 rituximab y el tisagenlecleucel de células CAR-T CD19.

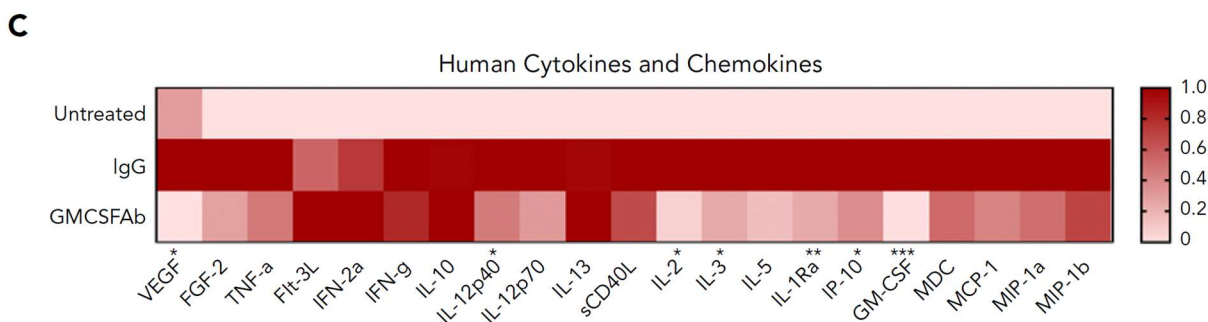
Durante la pandemia de COVID 19, dos citocinas se destacaron como las clave para apuntar potencialmente para tratar el CRS causado por esta infección, a saber, IL-13

e IL-10. El papel causal de IL-13 en el CRS causado por COVID 19 fue demostrado por Donlan et al. en "IL-13 IS A DRIVER OF COVID-19 SEVERITY" medRxiv (junio de 2020) 20134353 (presentado como Anexo A):

*"Aquí, hemos demostrado que la citocina tipo 2, IL-13, está asociada con COVID-19 grave. El fármaco bloqueador de IL-13, Dupilumab, a su vez se asocia con mejores resultados en pacientes con COVID-19 y, además, la neutralización de IL-13 en ratones infectados con SARS-CoV-2 protege de la muerte, en parte al bloquear la síntesis de hialuronano y el exceso de declaración. En general, este trabajo abre una nueva vía en el estudio de COVID-19 al demostrar un **papel causal** para las respuestas inmunitarias de tipo 2 y la acumulación de hialuronano aguas abajo en la insuficiencia respiratoria, y ofrece posibles vías para la inmunoterapia de esta enfermedad."* (página 13, segundo párrafo, énfasis añadido fuera del texto).

La otra citocina crítica involucrada en el CRS causado por COVID 19 es la IL-10. Por ejemplo, Locatello et al., En "THE PROGNOSTIC ROLE OF IL-10 IN NON-SEVERE COVID-19 WITH CHEMOSENSORY DYSFUNCTION" Cytokine 141 (febrero de 2021) 155456 (presentado como Anexo B) informó el papel pronóstico de IL-10: "Solo la concentración de IL-10 [entre todos los marcadores probados] al ingreso emergió como significativamente asociada con la recuperación del gusto ($p = 0.04$)" (Resumen). Por lo tanto, se sabía que la concentración de IL-10 se correlaciona con la gravedad y la mala recuperación de COVID 19.

Según el conocimiento del solicitante, el único informe de pruebas de anticuerpos anti-GM-CSF para inhibir citocinas en CRS es Sterner et al., "GM-CSF INHIBITION REDUCES CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROINFLAMMATION BUT ENHANCES CAR-T CELL FUNCTION IN XENOGRAFTS" Blood. 2019; 133 (7): 697-709 (presentado como Anexo C). Las actividades del anticuerpo anti-GM-CSF, Lenzilumab, en la inhibición de varias citocinas se muestran en la Figura 6C, que se reproduce a continuación:



La figura muestra claramente que Lenzilumab no mostró ningún efecto inhibitor sobre IL-13 e IL-10 en CRS, a pesar de su capacidad para inhibir otras citocinas.

- **Los anticuerpos reivindicados fueron inesperadamente capaces de inhibir tanto IL-13 como IL-10**

En el experimento reportado a continuación, se probó la capacidad del anticuerpo Hu23F4-27, que incluye SEQ ID NO: 14 y 22 como VH y VL (de acuerdo con la reivindicación 1), para bloquear la activación de monocitos primarios humanos y la producción de citocinas en respuesta a poli (I:C) y estimulación con GM-CSF, un modelo de prueba para CRS.

El poli (I: C) es un análogo sintético del ARN bicatenario (dsRNA), un patrón molecular asociado con la infección viral. Los dsRNA tanto naturales como sintéticos son reconocidos por el receptor tipo Toll 3 (TLR3) a través del cual inducen la producción de interferones tipo I (IFN) y una serie de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 y CXCL10.

En este experimento, el solicitante estimuló monocitos con poli (I:C) y GM-CSF para inducir la activación de monocitos proinflamatorios e investigó si el tratamiento con el anticuerpo anti-GM-CSF Hu23F4-27 podría inhibir la producción de diversas citocinas, en particular IL-13 e IL-10.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo de estimulación de monocitos

Los monocitos CD14+ purificados a partir de PBMC sanas humanas se sembraron en placas de 96 pozos a 2×10^5 células/pozo en 50 ml de medio. Se añadieron al pozo poli (I:C) y GM-CSF en 100 ml de medio con una concentración final de 20 mg/ml y 20 ng/ml, respectivamente. A continuación, se añadió al pozo el anticuerpo anti-GM-CSF Hu23F4-27 (20 mg/ml) o el anticuerpo anti-IL-6R (Tocilizumab, 94,8 mg/ml) o IgG humana completa (control) a una concentración final de 10 mg/ml en 50 ml de medio. Después de 48 horas de incubación, se recogió el sobrenadante del cultivo celular para la detección de citocinas mediante Luminex.

Detección de perfiles de citocinas por Luminex

Se recogieron los sobrenadantes del cultivo celular descrito anteriormente y se midieron los niveles de citocinas con el kit Luminex (Bio-rad, Cat # M500KCAF0Y) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Brevemente, las muestras se incubaron con las perlas proporcionadas en el kit durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las perlas se lavaron 3 veces con el imán enganchado para asegurar que las perlas quedaran retenidas. Las perlas se incubaron con un anticuerpo de detección biotinilado

durante 30 minutos y luego se lavaron 3 veces antes de añadir estreptavidina-PE durante otros 3 minutos. Después de otros 3 lavados, las muestras se suspendieron en 125 ml de tampón de ensayo para su detección por Milliplex.

Estadísticas

Los datos de muestras de 6 donantes individuales se compararon entre los grupos de control y de tratamiento mediante la prueba t de Student pareada. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se midió la producción de IL-13 e IL-10 en el sobrenadante del cultivo donde se habían estimulado los monocitos con poli (I:C) y GM-CSF en presencia de Hu23F4-27 o Tocilizumab. La estimulación podría desencadenar la secreción de IL-13 e IL-10 por monocitos activados. Los resultados se muestran en la fig. 1 a continuación. Claramente, Hu23F4-27 redujo significativamente la secreción tanto de IL-13 como de IL-10, mientras que el anticuerpo anti-IL-6R Tocilizumab, que ha sido aprobado para tratar el CRS, fue considerablemente menos efectivo en ambos.

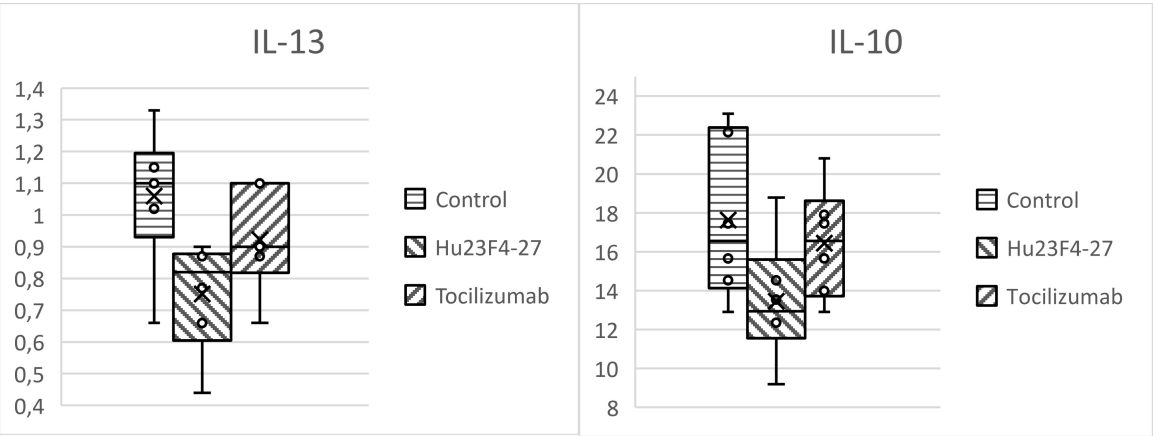
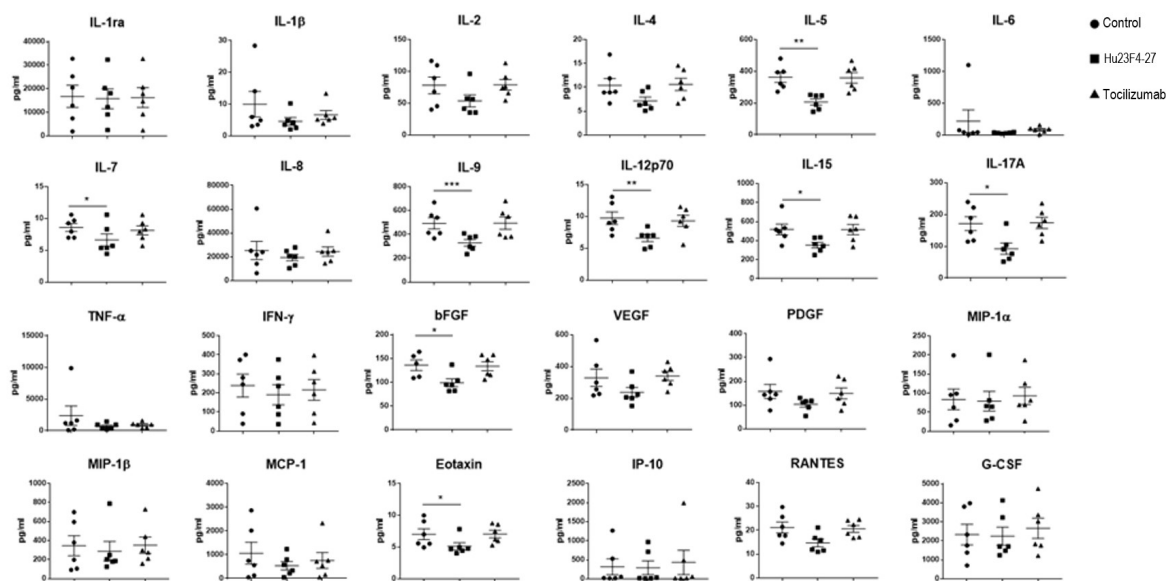


FIG. 1. Inhibición de la producción de IL-13 e IL-10 por los agentes probados

El solicitante midió además un panel de otras citocinas y quimiocinas en el sobrenadante del cultivo. Entre un panel de 24 citocinas y quimiocinas probadas, el tratamiento con Hu23F4-27 disminuyó significativamente la producción de IL-5, IL-7, IL-9, IL-12p70, IL-15, IL-17A, bFGF y eotaxina en comparación con IgG control en la muestra correspondiente del mismo donante, mientras que Tocilizumab fue significativamente menos eficaz (Figura 2).



Estos datos, por lo tanto, demuestran la efectividad del anticuerpo reivindicado en la inhibición de diversas citocinas y quimiocinas en el CRS, en particular IL-13 e IL-10, que se ha demostrado que se correlacionan con la gravedad y el resultado del tratamiento del CRS causado por COVID 19. Esto habría sido completamente inesperado en vista de los documentos citados.

Teniendo en cuenta los resultados anteriormente reportados, es evidente que la persona versada en la materia nohabría considerado usar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya sea por separado o en combinación, con el fin de llegar a los anticuerpos reclamados con los efectos técnicos inesperados y sorprendentes aquí resumidos.

En consecuencia, la materia objeto de la presente solicitud sí es inventiva a la luz del arte previo, cumpliendo así con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión Andina 486.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar anticuerpos anti-GM-CSF, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, y además cumple con todos los requerimientos de patentabilidad, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **1003**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para el pago de un nuevo examen de patentabilidad, con el fin de que este Despacho pueda emitir un nuevo concepto técnico sobre la patentabilidad de la solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **66 a 69** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **19 reivindicaciones**.
- Anexo A: artículo de Donlan et al. en "IL-13 IS A DRIVER OF COVID-19 SEVERITY" medRxiv (junio de 2020) 20134353
- Anexo B: artículo de Locatello et al., En "THE PROGNOSTIC ROLE OF IL-10 IN NON-SEVERE COVID-WITH CHEMOSENSORY DYSFUNCTION" Cytokine 141 (febrero de 2021) 155456
- Anexo C: artículo de Sterner et al., "GM-CSF INHIBITION REDUCES CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROINFLAMMATION BUT ENHANCES CAR-T CELL FUNCTION IN XENOGRAFTS" Blood. 2019; 133 (7): 697-709

9. Adicionalmente, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas en el numeral 4.1. del presente memorial se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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