

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS QUE SE UNEN A STEAP-1”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/058043
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de marzo de 2018.
PRIORIDAD(ES): EP 17164466.9 3 de abril de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del radicado N° NC2019/0010164 del 19 de septiembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un anticuerpo con capacidad de unión al antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata-1 (STEAP-1) y a un antígeno activador de linfocitos T, debido a que la unión simultánea del anticuerpo a sus dos moléculas objetivo genera una interacción temporal entre la célula diana y el linfocito T, provocando la activación de cualquier linfocito T citotóxico y posterior lisis de la célula; esta acción permite tratar diversos tipos de cáncer y metástasis de cáncer, por ejemplo, de próstata, pulmón y colon.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo que se une a STEAP-1 y una molécula de unión a antígeno biespecífica que se puede unir simultáneamente a STEAP-1 y a CD3ε (antígeno activador de linfocitos T).

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0010164 el 19 de septiembre de 2019, tituló la invención como: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A STEAP-1”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las



Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPO ANTI-STEAP-1 Y MOLÉCULA DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICA ANTI-STEAP- 1 Y ANTI-CD3ε”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 2 y 8 no son claras porque mencionan la frase “*al menos aproximadamente*”, la cual es imprecisa y, por lo tanto, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir la frase “*al menos aproximadamente*” por un término preciso según lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- El literal b) de la reivindicación 7 no es claro porque menciona: “*un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.*”. La reivindicación independiente debe mencionar las características técnicas esenciales del anticuerpo como las SEQ ID NO. de la cadena variable ligera y la cadena variable pesada y/o de las CDRs de ambas cadenas, con las que la molécula de unión a antígeno se une al segundo antígeno, así mismo, debe mencionar la característica funcional, es decir, el nombre del segundo antígeno. Se sugiere incluir en el literal b) las características estructurales y funcionales de la molécula de unión a antígeno biespecífica que le permite unirse al segundo antígeno.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de abril de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20170043034	“Methods of using anti-STEAP 1 antibodies and immunoconjugates”	16 de febrero de 2017
D2	WO2008052187	“Antibodies and immunoconjugates and uses therefor”	2 de mayo de 2008
D3	WO2015149077	“Bispecific antibodies that bind to CD38 and CD3”	1 de octubre de 2015

El documento D1¹ divulga métodos para tratar cáncer de próstata sin tratamiento previo con un inhibidor del receptor de andrógenos, usando un anticuerpo que se une a una proteína de la superficie celular específica de la próstata unida a un agente citotóxico (Párr. [0005]).

El documento D2² divulga anticuerpos anti-STEAP-1 y métodos para uso de estos en el tratamiento de cánceres y metástasis de cánceres de próstata, pulmón y colon (Párrs. [0001] y [0011]).

El documento D3³ divulga anticuerpos heterodiméricos que se unen a CD3 y CD38, así como, secuencias anti-CD3 humanizadas que incluyen conjuntos de CDR, cadenas

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/a8/ed/23/33c483b8b527dd/US20170043034A1.pdf>

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080502&CC=WO&NR=2008052187A2&KC=A2

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/63/7d/03/c58e4e9c641484/WO2015149077A1.pdf>

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

variables ligeras y pesadas completas y los scFv asociados, que pueden incluir opcionalmente enlazadores scFv cargados; dichas secuencias optimizadas se pueden utilizar en otros formatos de anticuerpos (Párrs. [0009] y [0099]).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Nivel inventivo

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo que se une a STEAP-1, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 1, una HCDR 2 de la SEQ ID NO: 2 y una HCDR 3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 7, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 8 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 9.” (Radicado N° NC2019/0010164 del 19 de septiembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo que se une a STEAP-1, en donde el anticuerpo comprende:	Un anticuerpo que se une a STEAP-1 que comprende: (Párr. [0113]):	Anticuerpos que se unen a STEAP-1 (Párr. [0001]).
Una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 1, una HCDR 2 de la SEQ ID NO: 2 y una HCDR 3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y	Una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 que corresponde a la SEQ ID NO: 5, una HCDR 2 que corresponde a la SEQ ID NO: 6 y una HCDR 3 que corresponde a la SEQ ID NO:7 y (Párr. [0016] y Reiv. 20).	Variantes del anticuerpo por una sustitución conservadora de aminoácidos. Estas variantes tienen al menos un residuo de aminoácido en la molécula de anticuerpo reemplazado por un residuo diferente de la misma clase (por ejemplo, ácido). Los sitios de interés para la mutagénesis por sustitución incluyen las regiones hipervariables (Párrs. [0303 – 0305]).
Una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 7, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 8 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 9.	Una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 2, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 3 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 4 (Párr. [0016] y Reiv. 20).	

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo que se une al antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata-1 (STEAP-1) (Párr. [0113]) el cual se usa para la detección de la molécula STEAP-1 en muestras biológicas, de tal forma que se puedan seleccionar pacientes para el tratamiento de cáncer STEAP-1 positivo, tales como, cáncer de próstata sin tratamiento previo con inhibidor de receptor de andrógenos positivo para STEAP-1 y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, o, para determinar la respuesta de la enfermedad al tratamiento (Párrs. [0332 - 0335]); este documento también divulga que el tratamiento con el anticuerpo anti- STEAP- 1 contra el cáncer de próstata sin tratamiento previo con ezalutamida y el cáncer de próstata sin inhibidor del receptor de andrógenos, es viable y, por ende, se considera una opción para contrarrestar este tipo de enfermedad (Párr. [0351]). Por otra parte, las SEQ ID NO: 2 – 4 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena variable ligera del anticuerpo anti – STEAP-1 que divulga D1 presentan un porcentaje de identidad del 100% respecto a las SEQ ID NO: 7 – 9 de la solicitud (Ver alineamientos 1 a 3) (Párr. [0016] y Reiv. 20). Además, las SEQ ID NO: 1, 2, 4-6 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena pesada de la solicitud presentan una identidad entre el 86,67% y el 100% respecto a las SEQ ID NO: 5-7 del anticuerpo de D1 (Ver alineamientos 4 a 8)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_7      KSSQSLLYRSNQKNYLA      17
US_2017_0043034_A1_2    KSSQSLLYRSNQKNYLA      17
                        *****
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la SEQ ID NO: 2 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_8      WASTRES      7
US_2017_0043034_A1_3    WASTRES      7
                        *****
```

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 8 de la solicitud y la SEQ ID NO: 3 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_9      QQYYNYPRT      9
US_2017_0043034_A1_4    QQYYNYPRT      9
                        *****
```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 9 de la solicitud y la SEQ ID NO: 4 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_1      ----SDYAWN      6
US_2017_0043034_A1_5    GYSITSDYAWN     11
                        *****
```

Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 5 del D1.

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_2      -YISNSGSTSYPNPSLKS      16
US_2017_0043034_A1_6      GYISNSGSTSYPNPSLKS      17
*****
```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 2 de la solicitud y la SEQ ID NO: 6 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_4      ERNYDYEDYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 6. Entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_5      ERNYDYDEYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 7. Entre la SEQ ID NO: 5 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_6      ERNYDYEYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 8. Entre la SEQ ID NO: 6 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las SEQ ID NO. de las regiones hipervariables de la cadena variable pesada.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las SEQ ID NO: 1, 2, 4-6.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener anticuerpo anti- STEAP- 1 alternativo?

Sin embargo, el incluir sustituciones conservativas en las regiones hipervariables de la cadena variable pesada para obtener un anticuerpo anti- STEAP- 1, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a realizar sustituciones en al menos un residuo de la cadena de aminoácidos por otro aminoácido de la misma clase, por ejemplo, sustituir ácido aspártico por ácido glutámico (Párrs. [0303 – 0305]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir sustituciones conservativas en las regiones hipervariables de la cadena variable pesada del documento D2 en el anticuerpo anti- STEAP- 1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, las SEQ ID NO: 11 - 13 de la cadena variable pesada de la solicitud tienen una identidad entre el 98,39% y el 99,19% respecto a la SEQ ID NO: 9 de D1 y la SEQ ID NO: 14 que corresponde a la cadena variable ligera del anticuerpo de la solicitud

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

tiene una identidad del 100% respecto a la SEQ ID NO: 8 de D1 (ver alineamientos 9 a 12) (Reivs. 20 y 21).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_11      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
US_2017_0043034_A1_9      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
*****

WO_2018_184966_A1_11      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYEDYYYAMDYWGQGLV 120
US_2017_0043034_A1_9      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDDYYYAMDYWGQGLV 120
*****

WO_2018_184966_A1_11      TVSS      124
US_2017_0043034_A1_9      TVSS      124
****
```

Alineamiento 9. Entre la SEQ ID NO: 11 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_12      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
US_2017_0043034_A1_9      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
*****

WO_2018_184966_A1_12      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDEYYYAMDYWGQGLV 120
US_2017_0043034_A1_9      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDDYYYAMDYWGQGLV 120
*****

WO_2018_184966_A1_12      TVSS      124
US_2017_0043034_A1_9      TVSS      124
****
```

Alineamiento 10. Entre la SEQ ID NO: 12 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_13      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
US_2017_0043034_A1_9      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAWNIVRQAPGKLEWVGYSNSGSTS 60
*****

WO_2018_184966_A1_13      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYEYYYAMDYWGQGLV 120
US_2017_0043034_A1_9      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERNYDYDDYYYAMDYWGQGLV 120
*****

WO_2018_184966_A1_13      TVSS      124
US_2017_0043034_A1_9      TVSS      124
****
```

Alineamiento 11. Entre la SEQ ID NO: 13 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_14      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSLQKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTR 60
US_2017_0043034_A1_8      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSLQKKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTR 60
*****

WO_2018_184966_A1_14      ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNYPRTFGGGTKVEIK-      113
US_2017_0043034_A1_8      ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNYPRTFGGGTKVEIKR      114
*****
```

Alineamiento 12. Entre la SEQ ID NO: 14 de la solicitud y la SEQ ID NO: 8 del D1.

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

Por otra parte, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti- STEAP- 1 puede ser de longitud completa, de isotipo IgG1 y multiespecífico; igualmente, también menciona fragmentos de anticuerpo como moléculas Fv, Fab, Fab', scFv, diacuerpo y F(ab')₂ (Párrs. [0141] y [0167]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en: *“Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (a) un primer resto de unión a antígeno que se une a un primer antígeno, en donde el primer antígeno es STEAP-1 y el primer resto de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 1, una HCDR 2 de la SEQ ID NO: 2 y una HCDR 3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 7, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 8 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 9, y (b) un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.”* (Radicado N° NC2019/0010164 del 19 de septiembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende:	Un anticuerpo biespecífico que se une a STEAP-1 que comprende: (Párr. [0168]):	Anticuerpos heterodiméricos que se unen a CD3 y CD38 (Párr. [0015]).
(a) un primer resto de unión a antígeno que se une a un primer antígeno, en donde el primer antígeno es STEAP-1 y el primer resto de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 1, una HCDR 2 de la SEQ ID NO: 2 y una HCDR 3 seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 7, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 8 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 9, y	Una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 que corresponde a la SEQ ID NO: 5, una HCDR 2 que corresponde a la SEQ ID NO: 6 y una HCDR 3 que corresponde a la SEQ ID NO:7 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 2, una LCDR 2 de la SEQ ID NO: 3 y una LCDR 3 de la SEQ ID NO: 4 (Párr. [0016] y Reiv. 20).	No menciona.
(b) un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.	El anticuerpo se une a otro antígeno (Párr. [0168]).	Región Fv de cadena sencilla (scFv) que se une a CD3 y comprende la SEQ ID NO: 4 (Párrs. [0009] y [0404]).

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga un anticuerpo que se une al antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata-1 (STEAP-1) (Párr. [0113]) el cual se usa para la detección de la molécula STEAP-1 en muestras biológicas, de tal forma que se puedan seleccionar pacientes para el tratamiento de cáncer STEAP-1 positivo, tales como, cáncer de próstata sin tratamiento previo con inhibidor de receptor de andrógenos positivo para STEAP-1 y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, o, para determinar la respuesta de la enfermedad al tratamiento (Párrs. [0332 - 0335]); este documento también divulga que el tratamiento con el anticuerpo anti- STEAP- 1 contra el cáncer de próstata sin tratamiento previo con ezalutamida y el cáncer de próstata sin inhibidor del receptor de andrógenos, es viable y por ende se considera una opción para contrarrestar este tipo de enfermedad (Párr. [0351]). Por otra parte, las SEQ ID NO: 2 – 4 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena variable ligera del anticuerpo anti – STEAP-1 que divulga D1 presentan un porcentaje de identidad del 100% respecto a las SEQ ID NO: 7 – 9 de la solicitud (Ver alineamientos 1 a 3) (Párr. [0016] y Reiv. 20). Además, las SEQ ID NO: 1, 2, 4-6 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena pesada de la solicitud presentan una identidad entre el 86,67% y el 100% respecto a las SEQ ID NO: 5-7 del anticuerpo de D1 (Ver alineamientos 4 a 8)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_7      KSSQSLLYRSNQKNYLA      17
US_2017_0043034_A1_2    KSSQSLLYRSNQKNYLA      17
                        *****
```

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 7 de la solicitud y la SEQ ID NO: 2 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_8      WASTRES      7
US_2017_0043034_A1_3    WASTRES      7
                        *****
```

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 8 de la solicitud y la SEQ ID NO: 3 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_9      QQYYNYPRT      9
US_2017_0043034_A1_4    QQYYNYPRT      9
                        *****
```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 9 de la solicitud y la SEQ ID NO: 4 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_1      ----SDYAWN      6
US_2017_0043034_A1_5    GYSITSDYAWN     11
                        *****
```

Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 5 del D1.

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_2      -YISNSGSTSYPNPSLKS      16
US_2017_0043034_A1_6      GYISNSGSTSYPNPSLKS      17
*****
```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 2 de la solicitud y la SEQ ID NO: 6 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_4      ERNYDYEDYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 6. Entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_5      ERNYDYDEYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 7. Entre la SEQ ID NO: 5 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2018_184966_A1_6      ERNYDYEYYYAMDY      15
US_2017_0043034_A1_7      ERNYDYDDYYYAMDY      15
*****
```

Alineamiento 8. Entre la SEQ ID NO: 6 de la solicitud y la SEQ ID NO: 7 del D1

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las SEQ ID NO. de las regiones hipervariables de la cadena variable pesada y en que el anticuerpo comprende un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las SEQ ID NO: 1, 2, 4-6 y un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener una molécula de unión a antígeno biespecífica alternativa?

Sin embargo, el incluir una unión a antígeno específica a CD3, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a anticuerpos heterodiméricos que se componen de una primera cadena pesada que comprende un primer dominio Fc variable y una región Fv de cadena sencilla (scFv) que se une a CD3, teniendo en cuenta que la reticulación bivalente inespecífica de CD3, utilizando un anticuerpo anti-CD3, aumenta la concentración de citocinas y la toxicidad (Párrs. [0009] y [0011]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una región que se una específicamente al antígeno CD3 del documento D3 en el anticuerpo anti- STEAP- 1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

Adicionalmente, el documento D3 menciona la SEQ ID NO: 4 que corresponde a una región Fv de cadena sencilla que se une a CD3, la cual, como se observa en la figura 1, comprende las SEQ ID NO: 15-20 de la solicitud (ver figura 1) (Parr. [0404]).

WO2015149077 SEQ ID NO: 4

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN**TYAMN**WVRQAPGKGLEWVG**RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI**
SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR**HGNFGNSYVSWFAY**WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQA
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTTSNYAN**WVQKPGQAPRGLIG**GTNKRAP**GVPARFSGSLLGGKAAL
TLGAQPEDEAEYYC**ALWYSNLWV**FGGGTKLTVL

WO2018184966 SEQ ID NO: 15	WO2018184966 SEQ ID NO: 16	WO2018184966 SEQ ID NO: 17
TYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKG	HGNFGNSYVSWFAY
WO2018184966 SEQ ID NO: 18	WO2018184966 SEQ ID NO: 19	WO2018184966 SEQ ID NO: 20
GSSTGAVTTSNYAN	GTNKRAP	ALWYSNLWV

Figura 1. SEQ ID NO: 15 – 20 de la solicitud contenidas en la SEQ ID NO: 4 de D3.

Ahora bien, las SEQ ID NO: 11 - 13 de la cadena variable pesada de la solicitud tienen una identidad entre el 98,39% y el 99,19% respecto a la SEQ ID NO: 9 de D1 y la SEQ ID NO: 14 que corresponde a la cadena variable ligera del anticuerpo de la solicitud tiene una identidad del 100% respecto a la SEQ ID NO: 8 de D1 (ver alineamientos 9 a 12) (Reivs. 20 y 21).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_184966_A1_11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMN WVRQAPGKGLEWVG YISNSGSTSY	60
US_2017_0043034_A1_9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMN WVRQAPGKGLEWVG YISNSGSTSY	60

WO_2018_184966_A1_11	NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARERNYDYEDYYYAMDYWGQGLTV	120
US_2017_0043034_A1_9	NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARERNYDYDDYYYAMDYWGQGLTV	120

WO_2018_184966_A1_11	TVSS	124
US_2017_0043034_A1_9	TVSS	124

Alineamiento 9. Entre la SEQ ID NO: 11 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_184966_A1_12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMN WVRQAPGKGLEWVG YISNSGSTSY	60
US_2017_0043034_A1_9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMN WVRQAPGKGLEWVG YISNSGSTSY	60

WO_2018_184966_A1_12	NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARERNYDYEDYYYAMDYWGQGLTV	120
US_2017_0043034_A1_9	NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARERNYDYDDYYYAMDYWGQGLTV	120

WO_2018_184966_A1_12	TVSS	124
US_2017_0043034_A1_9	TVSS	124

Alineamiento 10. Entre la SEQ ID NO: 12 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_184966_A1_13      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMNWVRQAPGKGLEWVGYSNSGTSY 60
US_2017_0043034_A1_9      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSDYAMNWVRQAPGKGLEWVGYSNSGTSY 60
*****

WO_2018_184966_A1_13      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNYDYEEYYYAMDYWGQGTLV 120
US_2017_0043034_A1_9      NPSLKSRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNYDYDDYYYAMDYWGQGTLV 120
*****

WO_2018_184966_A1_13      TVSS 124
US_2017_0043034_A1_9      TVSS 124
****
```

Alineamiento 11. Entre la SEQ ID NO: 13 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del D1.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2018_184966_A1_14      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSMQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTR 60
US_2017_0043034_A1_8      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYRSMQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYASTR 60
*****

WO_2018_184966_A1_14      ESGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQGTKEIK- 113
US_2017_0043034_A1_8      ESGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYYNYPRTFGQGTKEIKR 114
*****
```

Alineamiento 12. Entre la SEQ ID NO: 14 de la solicitud y la SEQ ID NO: 8 del D1.

Además, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti- STEAP- 1 puede ser de longitud completa, de isotipo IgG1 y multiespecífico; igualmente, también menciona fragmentos de anticuerpo como moléculas Fv, Fab, Fab', scFv, diacuerpo y F(ab')2 (Párrs. [0141] y [0167]).

Las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 7, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20170043034	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	WO2008052187	1 a 6	Nivel inventivo
D3	WO2015149077	7 a 10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0010164		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/058043		29 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
03/04/2017				X					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 10					
Palabras clave utilizadas				SEQS ID NO: 1, 2, 4-9, 11-20, bispecific anti-STEAP-1 antibody, anti-CD3 antibody.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/30, A61K 39/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	WO2013026833	28/02/2013	-	-			A		
	WO2014047231	27/03/2012	-	-			A		
ISA	WO2008052187	02/05/2008	1 a 6	Párrs. [0001] y [0303 – 0305].			Y		
	WO2005113601	01/12/2005	-	-			A		
	US2004253232	16/12/2004	-	-			A		
	WO2015149077	01/10/2015	7 a 10	Párrs. [0009], [0011], [0015] y [0404]			Y		
STNext	US20170043034	02/05/2017	1 a 10	Reivs. 20 y 21. Párrs. [0016], [0113], [0141], [0167], [0168], [0332 - 0335] y [0351].			Y		
PATBASE	US2009004109	01/01/2009	-	-			A		
	US2013143237	06/06/2013	-	-			A		
	US2013157289	20/06/2013	-	-			A		
	US2009280056	12/11/2009	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.									
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									

Oficio N° 11125 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0010164

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (19/05/2021)	
Examinador: Natalia Charry Uribe	