

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0015941

Asunto: Solicitud de patente para: ANTICUERPOS ANTI-PSMA X ANTI-CD28
BIESPECÍFICOS Y USOS DE ESTOS

Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 18 de diciembre de 2020

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **6546**, notificado el 20 de abril de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y LA DESCRIPCIÓN

Primeramente, en respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones, las cuales encuentran soporte en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas en, por ejemplo, las siguientes ubicaciones:

- Nueva reivindicación 1: Reivindicaciones 45 y 56 originalmente presentadas y penúltimo párrafo de la página 30 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 2: Penúltimo párrafo de la página 4 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 3: Tercer párrafo de la página 6 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 4: Tabla 1 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 5: Penúltimo párrafo de la página 3 y párrafo que conecta las páginas 19 y 20 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 6: Párrafo que conecta las páginas 32 y 33 de la descripción originalmente presentada;

- Nuevas reivindicaciones 7 y 8: Párrafo que conecta las páginas 65 y 66 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 9: Segundo párrafo de la página 66 de la descripción originalmente presentada;
- Nueva reivindicación 10: Reivindicación 28 originalmente presentada;
- Nuevas reivindicaciones 11 a 13: Reivindicaciones 29 a 31 originalmente presentadas, respectivamente, y párrafo que conecta las páginas 7 y 8 de la descripción originalmente presentada;
- Nuevas reivindicaciones 14 a 16: Párrafo que conecta las páginas 7 y 8 de la descripción originalmente presentada; y
- Nueva reivindicación 15: Segundo párrafo de la página 50 de la descripción originalmente presentada.

Por otra parte, me permito presentar junto con este memorial una versión modificada de la descripción de la presente solicitud, mediante la cual se corrige un error tipográfico relacionado con la numeración de las SEQ ID NO para el anticuerpo denominado bs16430D, que no está abarcado dentro de las nuevas reivindicaciones.

Debido a un error tipográfico, las SEQ ID NO para los brazos anti-CD28 y anti-PSMA del anticuerpo biespecífico "bs16430D" se encuentran intercambiadas entre sí en las Tablas 1 y 2 de la descripción originalmente presentada. Por lo tanto, el Solicitante proporciona una modificación a las Tablas 1 y 2 de la descripción, y a los pasajes correspondientes en las páginas 4 a 7, para corregir estos errores, tal y como se explica a continuación.

El Solicitante respetuosamente considera que estos errores habrían sido evidentes para un experto en la técnica, y la corrección de estos errores no constituye una adición de materia nueva. Con referencia a la Tabla 1, que enumera las ID de las secuencias de aminoácidos, cabe destacar que ambos anticuerpos biespecíficos identificados como "bs16430D" y "bs16431D" tienen brazos anti-PSMA derivados de "mAb11810P2". Por lo tanto, las secuencias a las que se hace referencia para el brazo anti-PSMA deberían ser idénticas. El Solicitante ha confirmado que las secuencias de SEQ ID NO: 34, 36, 38 y 40 son 100% idénticas, respectivamente, a las SEQ ID NO: 50, 52, 54 y 56. Además, estos dos conjuntos de secuencias son 100% idénticos, respectivamente, a las secuencias del anticuerpo anti-PSMA identificado como "mAb11810P2"

expuesto en el documento US 2017/0051074 (publicado el 23 de febrero de 2017). En consecuencia, es claro que las SEQ ID NO: 34, 36, 38 y 40 corresponden a las HCVR, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 anti-PSMA de "bs16430D" expuesto en la Tabla 1, y que los errores en las SEQ ID NO habrían sido obvios para la persona versada en la materia.

El listado de secuencias originalmente presentado incluía 83 secuencias. Las SEQ ID NO: 1 a 24 corresponden a las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos del anticuerpo biespecífico denominado "bs16429D" en las Tablas 1 y 2, y las SEQ ID NO: 49 a 72 corresponden a las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos del anticuerpo biespecífico denominado "bs16431D" en las Tablas 1 y 2. Las SEQ ID NO: 73 a 80 se identifican en el listado de secuencias como correspondientes a todo o parte del PSMA humano o CD28 humano, y las SEQ ID NO: 81 a 83 corresponden a cadenas pesadas y ligeras de longitud completa del anticuerpo biespecífico denominado "bs16429D" (véase el segundo párrafo de la página 66 de la descripción originalmente presentada). Esto deja solo las SEQ ID NO: 25 a 48 sin contabilizar, de las cuales las SEQ ID NO: 33 a 40 corresponden al brazo anti-PSMA de "bs16430D" tal y como se señaló anteriormente, y las SEQ ID NO: 39 a 48 corresponden a la LCVR (tal y como se muestra en las Tablas 1 y 2). En consecuencia, habría sido evidente para el experto que las SEQ ID NO: 25 a 32, que siguen siendo las únicas secuencias no contabilizadas en el listado de secuencias, deben corresponder al brazo anti-CD28 de "bs16430D" en las Tablas 1 y 2.

Las SEQ ID NO correspondientes a las moléculas de ácido nucleico a las que se hace referencia en la Tabla 2 (es decir, regiones variables y las CDR) se pueden determinar fácilmente traduciendo las secuencias de ácido nucleico y comparando las secuencias con las secuencias de aminoácidos que corresponden a las partes relevantes en la Tabla 1.

En vista de lo anterior, el Solicitante sostiene que los errores tipográficos en las SEQ ID NO de las Tablas 1 y 2 (y los pasajes correspondientes en las páginas 4 a 7) habrían sido obvios para una persona normalmente versada en la materia basándose en la identificación del anticuerpo anti-PSMA del cual se derivaron las secuencias anti-PSMA de "bs16430D" y "bs16431D" (junto con las secuencias expuestas en US 2017/0051074), y la ausencia de cualquier otra identidad para las SEQ ID NO anti-CD28 (25 a 32) para "bs16430D". Por consiguiente, el Solicitante considera que estos errores pueden corregirse sin agregar materia nueva.

De esta manera, me permito destacar que las nuevas reivindicaciones y la versión modificada de la descripción que se presentan junto con este memorial se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Con respecto al título de la presente solicitud, me permito señalar que es deseo del Solicitante modificarlo de acuerdo con la sugerencia del Examinador en el oficio que aquí se contesta, es decir, de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PSMA X ANTI-CD28”

Así pues, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título refleja de manera clara y concisa el objeto de la solicitud en estudio.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En primer lugar, respetuosamente me permito manifestar que las objeciones de claridad y soporte de las reivindicaciones planteadas por el Examinador en su concepto técnico se ven completamente superadas en vista de las nuevas reivindicaciones presentadas junto con este memorial.

En particular, cabe destacar que la nueva reivindicación independiente 1 menciona las 6 secuencias específicas de las CDR de cada uno de los dos dominios de unión a antígeno de las moléculas de unión a antígeno biespecíficas reclamadas. Además, las nuevas reivindicaciones ya no se refieren a unirse al mismo epítopo o competir con anticuerpos de referencia.

Por consiguiente, considero que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

El Examinador menciona en el oficio que aquí se contesta que “[r]evisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla (...)”, ya que “[s]e evidencia que no es posible extrapolar los efectos técnicos a la combinación de secuencias de HCVR, LCVR o a las 6 CDRs, tanto del dominio que se une a CD28 como del dominio que se une a PSMA. Tampoco es suficiente cuando se reclama cualquier anticuerpo biespecífico que se una a los antígenos CD28 y PSMA”.

No obstante, amablemente me permito manifestar que las anteriores objeciones se ven superadas gracias a las nuevas reivindicaciones presentadas junto con este memorial, toda vez que la nueva reivindicación independiente 1 menciona las 6 secuencias específicas de las CDR de cada uno de los dos dominios de unión a antígeno de las moléculas de unión a antígeno biespecíficas reivindicadas, cuyos efectos técnicos se explican en detalle más adelante en el presente documento. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2017121905	“PSMA binding antibody and uses thereof”	20 de julio de 2017
D2 ²	Bühler, P, et al. Cancer Immunol Immunother.	“A bispecific diabody directed against prostate-speciWc membrane antigen and CD3 induces T-cell mediated lysis of prostate cancer cells”	20 de junio de 2007

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017121905>

² Bühler, P, Bühler, P, et al. (2007). A bispecific diabody directed against prostate-speciWc membrane antigen and CD3 induces T-cell mediated lysis of prostate cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579857/>

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 50 anteriormente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. No obstante, amablemente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

Las referencias citadas no proporcionan ningún dato que demuestre que se pueda usar un anticuerpo anti-PSMA x CD28 para potenciar los efectos de un anticuerpo biespecífico dirigido a un antígeno tumoral (por ejemplo, PSMA) y CD3, o que dicho anticuerpo anti-PSMA x CD28 se puede utilizar sin inducir efectos secundarios graves, como una tormenta de citocinas. Por el contrario, la presente solicitud demuestra que el anticuerpo biespecífico reivindicado puede potenciar los efectos terapéuticos de un anticuerpo anti-PSMA x CD3, y hacerlo sin producir efectos secundarios graves (por ejemplo, tormenta de citocinas) *in vivo*.

El documento D1, que se considera la técnica anterior más cercana, ejemplifica únicamente un anticuerpo anti-PSMA x CD3 y se refiere a CD28 únicamente en una lista de posibles antígenos diana alternativos. En particular, D1 menciona CD28 sólo dos veces, y sólo en el contexto de una lista de once receptores "adecuados" en una célula inmunitaria para activar la célula inmunitaria o estimular una respuesta inmunitaria de la célula inmunitaria (*véanse*, por ejemplo, los párrafos 0078 y 0160 de D1). Por lo tanto, D1 no proporciona ninguna guía al experto en la técnica sobre si un anticuerpo biespecífico dirigido a PSMA y CD28 podría potenciar la actividad terapéutica de, por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-PSMA x CD3, o si dicha actividad mejorada podría lograrse sin inducir niveles no deseados y potencialmente peligrosos de producción de citoquinas.

Mientras que D1 carece de orientación sobre los efectos de la coestimulación de CD28, D2 revela que "la actividad antitumoral del diacuerpo [PSMA x CD3] **no mejoró** en presencia de mAb anti-CD28" (página 51 de D2, columna izquierda, primer párrafo; énfasis añadido), y reconoce expresamente los riesgos de una tormenta de citoquinas con la coestimulación de CD28 (página 51 de D2, columna derecha, segundo párrafo). Aunque la ausencia reportada de un efecto potenciador fue descartada por el Examinador en el escenario internacional basándose en el uso reportado de linfocitos de sangre periférica (PBL, por sus siglas en inglés)

"preactivados", el hecho es que D2 advierte que la adición de un anticuerpo anti-CD28 no mejora efectos terapéuticos antitumorales, y habría llevado al experto en la técnica a preguntarse si tal estrategia sería una ventaja terapéutica, particularmente en vista del riesgo de efectos secundarios graves.

D2 describe que la ausencia de un efecto potenciador por parte del anticuerpo anti-CD28 puede explicarse en parte por el uso de PBL preactivados, pero no proporciona ninguna explicación de lo que se pretende abarcar con "preactivados", aparte de señalar que el estudio podría mostrar que el diacuerpo PSMA x CD3 es eficaz en ausencia de compuestos coestimuladores de células T (página 51 de D2, columna izquierda, segundo párrafo) *in vivo*. En contraste a las conclusiones extraídas por el Examinador internacional, es decir, que el uso de PBL "preactivados" significa que se podría observar un efecto para el diacuerpo y que una señal coestimuladora (proporcionada a través de la unión de CD28) no produciría ningún efecto terapéutico adicional, la presente solicitud demuestra que los efectos terapéuticos asociados con un anticuerpo anti-PSMA x CD3 se observan en un modelo de ratón *in vivo*, y que también se observan efectos terapéuticos mejorados en presencia del anticuerpo anti-PSMA x CD28 reivindicado. En particular, el Ejemplo 10 de la presente solicitud muestra una reducción en el volumen del tumor asociada con la administración de un anticuerpo biespecífico anti-PSMA x CD3 (en relación con el control), y una reducción mejorada en el volumen del tumor cuando el anticuerpo biespecífico anti-PSMA x CD3 se combina con el anticuerpo biespecífico anti-PSMA x CD28 reivindicado (véase la Figura 9A de la presente solicitud).

Dado que el estudio en D2 se basa en la capacidad de mostrar actividad para el diacuerpo PSMA x CD3 en ausencia de una señal coestimuladora, la persona versada en la materia concluiría que, en ausencia de PBL "preactivados", no se observaría ningún efecto terapéutico para el diacuerpo PSMA x CD3. Por lo tanto, en vista de los efectos terapéuticos potenciadores descritos demostrados en el Ejemplo 10 de la presente solicitud, los resultados revelados en D2 son (i) indicativos de una ausencia de efectos potenciadores por parte del anticuerpo anti-CD28 cuando se agrega al diacuerpo PSMA x CD3, tal y como se reportó, o (ii) el anticuerpo biespecífico anti-PSMA x CD28 de las reivindicaciones de la presente solicitud es inesperadamente superior en su capacidad para potenciar los efectos terapéuticos de una molécula de unión a PSMA x CD3. En cualquier caso, el experto en la materia no habría sido guiado a la materia actualmente reivindicada en vista de D1 y con conocimiento de D2.

Además, y como se detalla en el primer párrafo de la página 2 de la descripción originalmente presentada, TGN1412 es un anticuerpo anti-CD28 que se sabe que ha producido efectos secundarios graves en pacientes humanos (este es el mismo anticuerpo anti-CD28 al que se hace referencia en D2). A diferencia de la tormenta de citoquinas documentada para TGN1412, se ha demostrado que el anticuerpo anti-PSMA x CD28 reivindicado es seguro para la administración *in vivo*. En particular, el segundo párrafo de la página 109 y el párrafo que conecta las páginas 110 y 111 de la descripción originalmente presentada analizan la producción contrastante de citoquinas asociada con TGN1412 y el anticuerpo biespecífico reivindicado, y la producción comparativa de citoquinas se ilustra en la Figura 11 de la presente solicitud. Por lo tanto, esto representa aún una ventaja adicional de las moléculas de unión a antígeno biespecíficas reclamadas que no se enseña ni se sugiere en la técnica citada, y que proporciona nivel inventivo con respecto a las referencias citadas.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 16 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al anticuerpo biespecífico reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

- 8.1.** Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- 8.2.** Versión modificada de la descripción de la presente solicitud.
- 8.3.** Pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908