

# CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Referencia : Expediente No. 16.102.124  
Asunto : Solicitud de patente para: **ADENOVIRUS ONCOLÍTICOS  
ARMADOS CON GENES HETERÓLOGOS**  
Solicitante : **PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED**  
Clase : A61K 035/761, A61K 039/000, C12N 007/000

## RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

ÁNDRES RINCÓN USCATEGUI, 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 6047, notificado por fijación en lista el 24 de mayo de 2016.

### I. ANALISIS DE PRIORIDAD

Respecto a la decisión del Examinador de no aceptar la reivindicación de prioridad de los documentos GB 131880.0 y GB 131885.9 del 25 de octubre de 2015 para la reivindicación 1 dado que éstos no hacen mención a la materia reivindicada —una formula tipo Markush— es de aclarar que, el documento de prioridad GB 1406470.3 del 10 de abril de 2014 menciona la materia reivindicada en la reivindicación 1 como claramente se evidencia en la línea 30 de la página 2 hasta la línea 5 de la página 3 de este documento.

Por lo anterior, mi representado se acoge lo dispuesto por el Examinador de tener en cuenta la prioridad GB 1322851.5 del 23 de diciembre de 2013.

### II. EN CUANTO A LAS MODIFICACIONES PRESENTADAS

Respetuosamente solicitamos que las modificaciones de las reivindicaciones presentadas -Radicado No. 16-102124-00000-0000, Folio 234 a 239- sean tomadas en cuenta dado que sí se realizaron en fase internacional, bajo IPRP que adjuntamos a esta respuesta.

#### "EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskind - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8660 - Fax In U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA  
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 882 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 328 0788 / (57) 317 865 8693 / (57) 318 632 2365 - COLOMBIA  
BARRANQUILLA - Calle 84 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 84 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

**III. EN CUANTO AL PAGO DE TASA ADICIONAL POR EL NÚMERO DE  
REIVINDICACIONES**

Presento junto con este escrito el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de 23 reivindicaciones adicionales.

**IV. EN CUANTO AL PODER Y LA EXISTENCIA Y REPRESENTACIÓN LEGAL DEL  
SOLICITANTE**

El poder de representación, que me faculta para actuar en nombre del solicitante, fue radicado junto con la solicitud de patente el 23 de marzo de 2016.

**V. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD**

1. En cuanto a la objeción realizada por el Examinador de que la estructura del adenovirus por una secuencia de nucleótidos no es clara dado que las secuencias de las unidades de transcripción -E1A, E1B, E2B, E3 y E4- utilizadas no están definidas, mi representado considera que éstas las secuencias de estas unidades de transcripción son ampliamente conocidas por una persona versada en la materia. Por ejemplo, el genoma del adenovirus Ad11p conforma parte del estado de la técnica desde el 2003, publicado como Genbank ID AF532578 (<http://ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AF532578>). A partir de esta Genbank ID, una persona versada en la materia puede tener acceso a las secuencias de los componentes E1A, E1B, E2B, E3 y otros.

2. En relación con la sugerencia definir las estructuras contenidas en las reivindicaciones 3, 5, 6, 7, 8 y 9 mediante las EQ ID NO correspondientes, mi representado desea aclarar que el objeto de la invención es que varios transgenes puedan ser insertados en el adenovirus sin afectar la habilidad de dicho adenovirus para funcionar como un oncovirus.

Es decir que, una persona versada en la materia tiene la flexibilidad de incorporar cualquier transgen que desee. De esta manera, el adenovirus es una herramienta importante para suministro de agentes terapéuticos para células tumorales, por lo que la amplitud de las reivindicaciones refleja la contribución al estado de la técnica realizada por los inventores. Cualquier requerimiento de limitar la estructura del transgen permitiría a cualquier tercero rediseñar alrededor de las reivindicaciones, gozando de los beneficios proveídos por la invención.

---

## CAVELIER

A B O G A D O S

Por otro lado, respecto de la reivindicación 6, es de aclarar que esta ha sido eliminada mediante las modificaciones realizadas a través del Capítulo II del IPRP a las reivindicaciones.

Ahora, respecto de las reivindicaciones 7 a 9, es de aclarar que todas las unidades de transcripción fueron definidas en el capítulo descriptivo de la solicitud radicada, al igual que en los ejemplos ahí proveídos. Por ejemplo, la SEQ ID NO 19 es una secuencia de entrada interna del ribosoma, el SEQ ID Nos: 25 a 28 son péptidos 2A de alta eficacia de escisión, el SEQ ID NO 45 es una secuencia de Kozak y el SEQ ID NO 20 se da una secuencia de poliadenilación.

3. En cuanto a la observación del examinador de que una secuencia de nucleótidos debe caracterizarse por su propia secuencia de nucleótidos, dado que considera que la reivindicación 10 no es clara por pretender definir el adenovirus por el péptido codificado, mi representado considera que esta objeción es superada mediante la incorporación de la reivindicación 6 mediante el Capítulo II del IPRP.

### VI. NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO

De no aceptarse el nuevo capítulo reivindicatorio presentad en fase internacional, mediante Capítulo II del IPRP, y previamente presentado ante este Despacho mediante Radicado No. 16-102124-00000-0000, Folio 234 a 239, el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 23 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. La reivindicación 1 fue modificada de la siguiente manera

*"1. Un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque comprende una secuencia de la fórmula (I):*

*5'ITR-B<sub>1</sub>-B<sub>A</sub>-B<sub>2</sub>-B<sub>X</sub>-B<sub>B</sub>-B<sub>Y</sub>-B<sub>3</sub>-3'ITR*

*en donde:*

*B<sub>1</sub> es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;*

*B<sub>A</sub> comprende-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;*

*B<sub>2</sub> es un enlace o comprende: E3;*

*B<sub>X</sub> es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgenes o ambos;*

*B<sub>B</sub> comprende L5;*

*B<sub>Y</sub> comprende un casete de transgenes que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada; y*

*B<sub>S</sub> es un enlace o comprende: E4,*

*en donde el casete de transgenes está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste de E4 y promotor posterior principal y en donde el casete de transgenes no comprende un transposón de inserción".*

2. La reivindicación 2 fue modificada por "Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el promotor es el promotor posterior principal."

3. La reivindicación 3 se modificó por "Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque B<sub>Y</sub> también comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 11 o una secuencia de ADN que se hibrida con la misma bajo condiciones severa."

4. El texto de la reivindicación 4 se modificó por "Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el aceptor empalmado se seleccionado de CAGG, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18".

5. La reivindicación 5 se cambió por "Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además una secuencia de entrada de ribosomas interna o un péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión".

6. El texto de la reivindicación 6 se reemplazó por "Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5, caracterizado porque el casete de transgenes codifica un péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión".

7. El texto de la reivindicación 7 se sustituyó por "Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el transgén comprende además una secuencia Kozak".

8. El texto de la reivindicación 8 se cambió por *"Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el casete de transgenes comprende una secuencia Kozak al inicio de una secuencia de codificación de proteínas."*
9. El texto de la reivindicación 9 se modificó por *"Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además, una secuencia de poliadenilación."*
10. El texto de la reivindicación 10 se sustituyó la frase *"codifica un péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión"* por *"comprende además un sitio de restricción en el extremo 3' de la secuencia de ADN y/o en el extremo 5' de la secuencia de ADN."*
11. El texto *"(...) las reivindicaciones 3 a 10, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además una secuencia de poliadenilación (...)"* de la reivindicación 11 se cambió por *"(...) las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque al menos un casete de transgenes codifica el ARNm monocistrónico. (...)"*
12. Se modificó la reivindicación 12 por *"Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque al menos un casete de transgenes codifica un ARNm policistrónico"*.
13. La reivindicación 13 se modificó de la siguiente manera:
- "Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicación 1 a 12, caracterizado porque el transgén codifica una secuencia de ARNi, un péptido o una proteína"*.
14. La reivindicación 14 se modificó por *"Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la proteína codificada es un anticuerpo o fragmento vinculante del mismo"*.
15. La reivindicación 15 se sustituyó por:
- "Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento vinculante del mismo es específico para OX40, ligando OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, ligando CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ligando*

ICOS, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, por ejemplo CD40 y ligando CD40”.

16. La reivindicación 16 se cambió por:

*“Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la proteína codificada es una citocina seleccionada independientemente del grupo que comprende IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , linfotoxina  $\alpha$  (LTA) y GM-CSF, por ejemplo IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  y linfotoxina  $\alpha$  (LTA).”*

17. La reivindicación 17 se modificó de la siguiente manera:

*“Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la proteína codificada es una quimioquina seleccionada independientemente del grupo que comprende IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 y CCR2, por ejemplo CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4 y CXCR4 o un receptor de los mismos”.*

18. La reivindicación 18 se modificó por:

*“Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el transgén es un gen reportero, por ejemplo importador de yoduro de sodio, metaloproteínas intracelulares, HSV1-tk, GFPs, luciferasa o receptor de estrógeno, por ejemplo simportador de yoduro de sodio”.*

19. La reivindicación 19 se cambió por:

*"Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el adenovirus es Ad11."*

20. La reivindicación 20 se sustituyó por:

*Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el adenovirus es EnAd quimérico.*

21. La reivindicación 21 se cambió por *"Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el virus comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 72 o SEQ ID NO: 73"*.

22. La reivindicación 22 se modificó por *"Una composición caracterizada porque comprende un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21"*.

23. La reivindicación 23 se sustituyó por:

*"Un método para tratar un paciente caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un adenovirus de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una composición de la reivindicación 22."*

24. Las reivindicaciones 24 y 25 se eliminaron.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

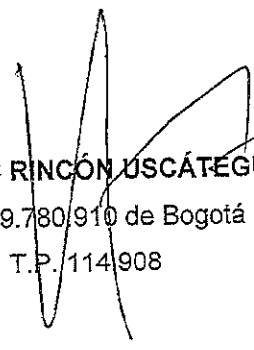
**V. PETICIÓN**

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

**VI. ANEXOS**

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 23 reivindicaciones;
2. Comprobante de pago de tasa por 13 reivindicaciones adicionales;
3. Poder de Representación;
4. Cesión de inventores;
5. IPRP, Capítulo II de la solicitud PCT/EP2014/072919.

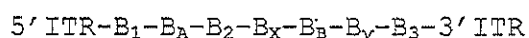
Señor Director,

  
**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**  
C.C. 79.780.910 de Bogotá  
T.P. 114.908

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

- 5           1. Un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque comprende una secuencia de la fórmula (I):



10

en donde:

B<sub>1</sub> es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;

B<sub>A</sub> comprende-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B<sub>2</sub> es un enlace o comprende: E3;

- 15           B<sub>X</sub> es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgenes o ambos;

B<sub>B</sub> comprende L5;

- 20           B<sub>Y</sub> comprende un casete de transgenes que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada; y

B<sub>3</sub> es un enlace o comprende: E4,

- 25           en donde el casete de transgenes está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste de E4 y promotor posterior principal y en donde el casete de transgenes no comprende un transposón de inserción no parcializada.

2. Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el promotor es el promotor posterior principal.

- 30           3. Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

By también comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 11 o una secuencia de ADN que se hibrida con la misma bajo condiciones severas.

4. Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el aceptor empalmado se seleccionado de CAGG, SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18.

5. Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además una secuencia de entrada de ribosomas interna o un péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión.

6. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5, caracterizado porque el casete de transgenes codifica un péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión.

7. Un adenovirus competente con la replicación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el transgén comprende además una secuencia Kozak.

8. Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el casete de transgenes comprende una secuencia Kozak al inicio de una secuencia de codificación de proteínas.

9. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además, una secuencia de poliadenilación.

10. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el casete de transgenes comprende además un sitio de restricción en el

---

extremo 3' de la secuencia de ADN y/o en el extremo 5' de la secuencia de ADN.

11. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque al menos un casete de transgenes codifica el ARNm monocistrónico.

12. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque al menos un casete de transgenes codifica un ARNm policistrónico.

13. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicación 1 a 12, caracterizado porque el transgén codifica una secuencia de ARNi, un péptido o una proteína.

14. Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la proteína codificada es un anticuerpo o fragmento vinculante del mismo.

15. Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento vinculante del mismo es específico para OX40, ligando OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, ligando CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ligando ICOS, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, por ejemplo CD40 y ligando CD40.

16. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la proteína codificada es una citocina seleccionada independientemente del grupo que comprende IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , linfotoxina  $\alpha$  (LTA) y GM-CSF, por ejemplo IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  y linfotoxina  $\alpha$

(LTA).

17. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la proteína codificada es una quimicióna seleccionada  
 5 independientemente del grupo que comprende IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 y CRTH2, por ejemplo CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4 y CXCR4 o un receptor  
 10 de los mismos.

18. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el transgén es un gen reportero, por ejemplo importador de yoduro de sodio, metaloproteínas intracelulares, HSV1-tk, GFPs,  
 15 luciferasa o receptor de estrógeno, por ejemplo simportador de yoduro de sodio.

19. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el adenovirus es Ad11.

20. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el adenovirus es EnAd quimérico.

21. Un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado porque el virus  
 25 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO:  
 30 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO:

---

68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 72 o SEQ ID NO: 73.

22. Una composición caracterizada porque comprende un adenovirus de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

5           23. Un método para tratar un paciente caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un adenovirus de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una composición de la reivindicación 22.

## CAVELIER

### ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

#### REPRESENTACION

#### REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

#### PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

|                 |                                    |
|-----------------|------------------------------------|
| domiciliado (s) | PsiOxus Therapeutics Limited, 154B |
| en/of           | Milton Park, Abingdon Oxfordshire  |
|                 | OX14 4SD, Reino Unido de la Gran   |
|                 | Bretaña                            |

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed

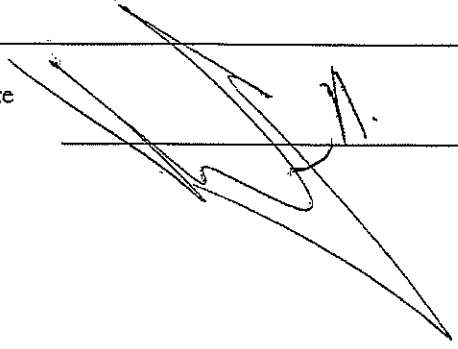
apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 29 APRIL 2016

En/in OXFORD, UK

Por/by DR JOHN BRADLE

Firma/Signature 

# CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

## NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para: **ADENOVIRUS ONCOLÍTICOS ARMADOS CON GENES HETERÓLOGOS**  
Expediente : 16.102.124  
Solicitante : **PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED**

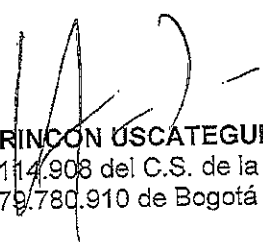
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por la sociedad **PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED.**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para continuar con el trámite de la solicitud de patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,

  
ADRIANA ZAPATA GIRALDO  
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:

  
ANDRES RINCÓN USCÁTEGUI  
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J  
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

AML/NCA/COLO-22739-841-001-8

**"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"**

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 8611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7748 - COLOMBIA  
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 60 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

# CAVELIER

ABOGADOS  
EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

374

## CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Brian Robert CHAMPION

(2) Alice Claire Noel BROWN

(3) Kerry David FISHER

(4) Tamara NICOLSON

domiciliado(s) en

(1) a (3) c/o PsiOxus Therapeutics Limited 154B, Brook Drive, Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, Reino Unido de la Gran Bretaña

(4) Flat 1, 11-12 West Smithfield, London EC1A 9JR, Reino Unido de la Gran Bretaña

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Reino Unido de la Gran Bretaña

domiciliada en

PsiOxus Therapeutics Limited, 154B Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, Reino Unido de la Gran Bretaña

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

## ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Brian Robert CHAMPION

(2) Alice Claire Noel BROWN

(3) Kerry David FISHER

(4) Tamara NICOLSON

of

(1) a (3) c/o PsiOxus Therapeutics Limited 154B, Brook Drive, Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, United Kingdom

(4) Flat 1, 11-12 West Smithfield, London EC1A 9JR, United Kingdom

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

ONCOLYTIC ADENOVIRUSES ARMED WITH

HETEROLOGOUS GENES

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

United Kingdom

domiciled in

PsiOxus Therapeutics Limited, 154B Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, United Kingdom

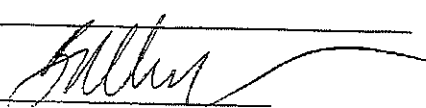
all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 04/05/2016

en/in Abingdon

por/by Brian Robert CHAMPION

Firma/Signature



Dado y firmado hoy/Given and signed this 06/06/2016  
en/in Abingdon

por/by Alice Claire Noel BROWN

Firma/Signature AC Brown

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10/05/2016  
en/in Abingdon

por/by Kerry David FISHER

Firma/Signature Kerry

Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_  
en/in \_\_\_\_\_

por/by Tamara NICOLSON

Firma/Signature \_\_\_\_\_

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374

COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Brian Robert CHAMPION

(2) Alice Claire Noel BROWN

(3) Kerry David FISHER

(4) Tamara NICOLSON

domiciliado(s) en

(1) a (3) c/o PsiOxus Therapeutics Limited 154B, Brook Drive, Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, Reino Unido de la Gran Bretaña

(4) Flat 1, 11-12 West Smithfield, London EC1A 9JR, Reino Unido de la Gran Bretaña

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de Reino Unido de la Gran Bretaña

domiciliada en

PsiOxus Therapeutics Limited, 154B Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, Reino Unido de la Gran Bretaña

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Brian Robert CHAMPION

(2) Alice Claire Noel BROWN

(3) Kerry David FISHER

(4) Tamara NICOLSON

of

(1) a (3) c/o PsiOxus Therapeutics Limited 154B, Brook Drive, Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, United Kingdom

(4) Flat 1, 11-12 West Smithfield, London EC1A 9JR, United Kingdom

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

ONCOLYTIC ADENOVIRUSES ARMED WITH  
HETEROLOGOUS GENES

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of United Kingdom

domiciled in

PsiOxus Therapeutics Limited, 154B Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4SD, United Kingdom

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by Brian Robert CHAMPION

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_  
en/in \_\_\_\_\_

por/by Alice Claire Noel BROWN

Firma/Signature \_\_\_\_\_

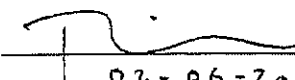
Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_  
en/in \_\_\_\_\_

por/by Kerry David FISHER

Firma/Signature \_\_\_\_\_

Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_  
en/in \_\_\_\_\_

por/by Tamara NICOLSON

Firma/Signature   
02-06-2016

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                              |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>P000100_WO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                          | FOR FURTHER ACTION                           | See Form PCT/PEA/416 |
| International application No.<br>PCT/EP2014/072919                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | International filing date (day/month/year)<br>24.10.2014 | Priority date (day/month/year)<br>25.10.2013 |                      |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. A61K35/761                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                              |                      |
| Applicant<br>Psioxus Therapeutics Limited                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                          |                                              |                      |
| <div>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</div> <div>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</div> <div>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:<div>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>5</u> sheets, as follows:<div><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).</div><div><input type="checkbox"/> sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).</div><div><input type="checkbox"/> superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).</div></div><div>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).</div></div> |                                                          |                                              |                      |

4. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the report

☐ Box No. II Priority

☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Box No. I

Basis of the report

1.

With regard to the **language**, this report is based on

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:

☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))

☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))

☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2.

With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-87as originally filed

Sequence listings, SEQ ID NO

1-90as originally filed

Claims, Numbers

1-21filed in electronic form on02-12-2015

Drawings, Sheets

1-49as originally filed

☒ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3.

☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages

☐ the claims, Nos.

☐ the drawings, sheets/figs

☐ the sequence listing *(specify):*

4.

☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

☐ the description, pages

☐ the claims, Nos.

☐ the drawings, sheets/figs

☐ the sequence listing *(specify):*

5. ☐ This report has been established:

☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)):

☒ A top-up search was carried out by this Authority on 24.09.2015 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| 1. Statement                  |             |             |
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-21</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-21</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-21</u> |
|                               | No: Claims  |             |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):  
see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:  
see separate sheet

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
    - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - ☐ on paper or in the form of an image file.
  - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search and/or examination:
    - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
  - d. ☐ furnished to this Authority as an amendment\* under PCT Article 34 on :
    - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file, and preferably identified as "Amended" at the first line of text.
    - ☐ on paper or in the form of an image file.
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
- \* *If item 4 in Box No. I applies, the sequence listing, which forms part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2005/118825 A2 (SCHERING AG) 15 December 2005 (2005-12-15)
- D2 KUHN IRENE ET AL: "Directed evolution generates a novel oncolytic virus for the treatment of colon cancer", PLOS ONE, vol. 3, no. 6, 18 June 2008, pages e2409/1-e2409/11
- D3 WO 2006/060314 A2 (SCHERING AG) 8 June 2006
- D4 WO 2005/086922 A2 (UNIV TEXAS) 22 September 2005
- D5 ALEXA FRENTZEN ET AL: "Anti-VEGF single-chain antibody GLAF-1 encoded by oncolytic vaccinia virus significantly enhances antitumor therapy", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 106, no. 31, 4 August 2009, pages 12915-12920,
- D6 J D DIAS ET AL: "Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4", GENE THERAPY, 2011)
- D7 HERMISTON T: "GENE DELIVERY FROM REPLICATION-SELECTIVE VIRUSES: ARMING GUIDED MISSILES IN THE WAR AGAINST CANCER", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 105, no. 9, 1 May 2000, pages 1169-1172
- D8 Lotta Kangasniemi: "IMPROVING ONCOLYTIC ADENOVIRAL THERAPIES FOR GASTROINTESTINAL CANCERS AND TUMOR INITIATING CELLS", 1 January 2010, pages 1-70, Retrieved from the Internet: URL:<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/20501/improvin.pdf?sequence=1>
- D9 WO 2005/107474 A2 (INTROGEN THERAPEUTICS INC) 17 November

**Novelty**

None of the prior art documents discloses a replication competent group B oncolytic adenovirus comprising the formula of claim 1 and characterized by a transgene cassette comprising a transgene and a SSA in B<sub>γ</sub> which is under control of an

endogenous promoter selected from the group consisting of E4 and major late promoter. Hence, claim 1 is novel. Claims 2-21 relate to or depend on claim 1, thus, they are novel, too.

#### Inventive step

The subject-matter of claims 1-21 is considered to involve an inventive step because of the specific selection of the insertion site of the transgene cassette in B<sub>γ</sub> in combination with the expression control of an endogenous promoter selected from the group consisting of E4 and major late promoter, which was not suggested in the prior art.

It is noted that none of the prior art documents suggests to chose a specific insertion site for the transgene in B<sub>γ</sub> in combination with the endogenous promoters named above, most of them use random insertion by transposon and/or employ exogenous promoters.

#### Remark: Patentability

At the EPO, claims directed to a method of treatment are exempted from patentability. This applies to present claim 21. A claim directed to a composition or substance for use in a method of treatment would be admissible.

#### Re Item VIII

##### **Certain observations on the international application**

Claims 14 and 16 are not clear (Article 6 PCT) because of the use of 'for example'. These wordings have no limiting effect in the claim and must be avoided.

Claims 17 and 18 appear inconsistent, contrary to the requirement of Article 6 PCT, because they are interdependent but relate to different subject-matter: Ad11 is not identical to chimeric EnAd, and EnAd is not a subgroup of Ad11.

Moreover, it appears that 'EnAd' is an internal denomination that has not clear meaning for the skilled person (Article 6 PCT).

Claim 19 is not clear in the sense of Article 6 PCT because there are the following inconsistencies between some of the SEQ ID NOs. listed in said claim 19 and the dependency of claim 19 on '*any of claims 1-18*'. SEQ ID NOs: 56, 57, 62, and 66 have a transgene cassette in 'B<sub>Y</sub>' which has an exogenous promoter and, thus, contravene the requirement of claim 1 to use the endogenous promoter selected from E4 and major late promoter. SEQ ID NOs: 64 and 72 have no transgene cassette in 'B<sub>Y</sub>' or a transgene cassette inserted into 'B<sub>X</sub>' and no transgene cassette inserted into 'B<sub>Y</sub>', respectively and thus, cannot relate to claim 1 which requires as essential feature a transgene cassette in 'B<sub>Y</sub>'



By EPO Line Only

European Patent Office  
80298 Munich  
Germany

**Our Ref: P000100\_WO**  
**Application No: PCT/EP2014/072919**

2 December 2015

Dear Sirs,

Thank you for the written opinion of the International Search Authority for the above-identified case.

Please find enclosed amended claims wherein claim 1 has been amended to remove where B1 can be a bond. We apologise for this oversight. Basis for the amendment claim is found on at least page 11 lines 24 to 28 and page 13 line 14 to 31. Claim 1 has also been amended to specify the adenovirus is an oncolytic adenovirus, basis for which is found on page 9 line 30 and 31. The limitations of claim 13 and 14 have now been inserted into claim 1 and further basis for this amendment is found on page 27 line 31 to page 28 line 12.

Non-biasedly inserting transposon technology was described, for example as early as 1998 by Craig et al in WO98/37205. Attached for the Examiner's convenience is an extract from a text book New Frontiers in Biology: Physiology, Molecular Biology and Functional Genomics, Andrew J. Wood et al, Springer Science and Business Media, 20 Mar 2013. The first full paragraph of page 59 of the extract discusses non-biased transposon integration (Miller 1992). Clearly this technology has been around for a long time. It is respectfully submitted that "non-biasedly inserting transposon" is a term of art well understood by the person skilled in the art. However, in the interests of progressing this application rapidly the term has been deleted in the claim and replaced with "therapeutic gene" language.

We respectfully submit that the claims as amended are subject-matter directly and unambiguously disclosed in the application as filed.

**Inventive Step**

Enclosed for the Examiners convenience is a declaration from a leading technical expert in the field Dr Terry Hermiston. The Examiner is kindly requested to give due consideration to the technical contents of the declaration.

Orion House, Bessemer Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 1HH, UK Tel: +44(0) 2033 279560  
Sterling IP is a trading name of Sterling IP Ltd, Registered 19-21 Chapel Street, Marlow, Bucks No: 6398974  
REGULATED BY IPREG

The present disclosure relates to a replication competent group B oncolytic virus armed with a therapeutic gene encoding material selected from the group consisting of an RNAi sequence, an antibody or binding fragment thereof, chemokines, cytokines, immunomodulator and enzymes, in the position between L5 and E4, wherein said gene is under the control of an endogenous promoter selected from the major late promoter and the E4 promoter. Furthermore, the present inventors have shown that the virus can express the inserted gene in a cancer cell, which is a significant achievement.

**D1** is the first disclosure of the ColoAd1 virus, which is now named enadenotucirev (EnAd). It simply states that a heterologous gene may be inserted into the virus gene. It does not teach a location or how to achieve this. Thus the presently claimed invention is not obvious after consideration of **D1**.

**D2** discloses that in replication competent oncolytic viruses it is important to identify a therapeutic transgene insertion site that does not interfere with the virus life cycle. It acknowledges that EnAd is derived from a sparsely studied Ad11p genome and, unlike Ad5, insertion sites compatible with the viral life cycle were not known. It suggests using a randomly inserting transposon attached to the gene of interest to see where the construct inserts itself in the genome to identify suitable sites for transgenes which did not affect the virus life cycle.

As the Examiner may be aware, transposons are small lengths of DNA which have the ability to insert themselves (and DNA sequences attached thereto) into other DNA sequences, such as the genome of a virus. A randomly inserting transposon is one which does not require a "signature" sequence in the virus genome to insert but can essentially insert randomly into said genome. Having said that, there are factors which influence the site of insertion, such as the transgene itself and other regulatory elements that may be associated with the transgene. This is discussed in the declaration enclosed herewith. Essentially the location of insertion was influenced by the combination elements attached to the transposon. Thus each time a different gene and/or regulatory elements were employed the site of insertion may change or be influenced. Furthermore, it was not necessarily straightforward to replace an inserted gene with another gene.

In addition the transposon stays associated with the transgene once inserted and is a hallmark of the process. Whilst the transgene can be replaced it is difficult to remove the transposon element and this leads to difficulties with viruses intended for use as pharmaceutical products. The problem is the transposon can move the location of the transgene within the genome at a future date, which is not desirable and may not be safe for a therapeutic product.

**D2** does not teach or suggest that the position between the L5 gene and the E4 region in type B adenoviruses is suitable for the insertion of wide range of complicated and large therapeutic genes, such as antibodies. Nor does it teach or suggest to the skilled person how to find a suitable location without using the transposon technology.

As indicated in Dr Hermiston's declaration the technology of **D2** and **D3** did not allow the skilled person to predict in advance what would be a good location for group B viruses.

It is respectfully submitted that the presently claimed invention is not obvious after consideration of **D2** alone, or **D2** in combination with **D1**.

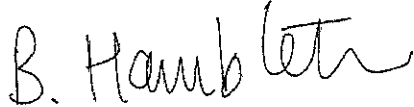
**D3** is the patent application corresponding to the non-biasedly inserting transposon technology discussed above. The majority of the work was performed on Ad5, which is a group C virus and the

only work performed on ColoAd1 (EnAd) in Example 9 employs an exogenous promoter, i.e. SV40 or a thymidine kinase promoter. The transposon is also present in Example 9. **D3** does not say wherein the ColoAd1 genome the transgene was inserted. Thus **D3** does not teach or suggest that the position between the L5 gene and the E4 region in type B adenoviruses is suitable for the insertion of wide range of complicated and large therapeutic genes. It is respectfully submitted that reading **D3** objectively does not give the skilled person an expectation of success in relation to the presently claimed invention. Nor does a combination of **D1** and **D3** (nor **D1**, **D2** and **D3**) provide the presently claimed invention.

Additionally, none of the prior art documents **D4** to **D9** teach or suggest the present transgene insertion position for type B adenoviruses.

Given the contribution to the art by the inventors the Examiner is kindly requested to acknowledge the inventive step of the presently amended claims.

Yours faithfully,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B. Hambleton', with a stylized flourish at the end.

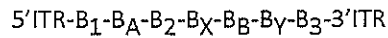
**Bernadette Angelina Hambleton**

Authorised Representative

P000100\_WO

**CLAIMS:**

1. A replication competent group B oncolytic adenovirus comprising a sequence of formula (I):



wherein:

B<sub>1</sub> comprises: E1A, E1B or E1A-E1B;

B<sub>A</sub> comprises-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B<sub>2</sub> is a bond or comprises: E3;

B<sub>X</sub> is a bond or a DNA sequence comprising: a restriction site, one or more transgenes or both;

B<sub>B</sub> comprises L5;

B<sub>Y</sub> comprises a transgene cassette comprising a transgene and a splice acceptor sequence; and

B<sub>3</sub> is a bond or comprises: E4,

wherein the transgene cassette is under the control of an endogenous promoter selected from the group consisting of E4 and major late promoter and wherein the transgene cassette comprises a therapeutic gene encoding material selected from the group consisting of an RNAi sequence, an antibody or binding fragment thereof, chemokines, cytokines, immunomodulator and enzymes..

2. A replication competent adenovirus according to claim 1, wherein the promoter is the major late promoter.
3. A replication competent adenovirus according to claim 1 or 2, wherein B<sub>Y</sub> also comprises the sequence shown in SEQ ID NO: 11 or a DNA sequence that hybridizes thereto under stringent conditions.
4. A replication competent adenovirus according to any one of claims 1 to 3, wherein the splice acceptor is selected from CAGG, SEQ ID NO: 17 and SEQ ID NO: 18.
5. A replication competent adenovirus according to any one of claims 1 to 4, wherein the transgene cassette further comprises an internal ribosome entry sequence or a high self-cleavage efficiency 2A peptide.
6. An adenovirus according to any one of claims 5, wherein the transgene cassette encodes a high self-cleavage efficiency 2A peptide.
7. A replication competent adenovirus according to any one of claims 1 to 6, wherein the transgene further comprises a Kozak sequence.
8. An adenovirus according to claim 7, wherein the transgene cassette comprises a Kozak sequence at the start of a protein coding sequence.
9. An adenovirus according to any one of claims 1 to 8, wherein the transgene cassette further comprises a polyadenylation sequence.

P000100\_WO

10. An adenovirus according to any one of claims 1 to 9, wherein the transgene cassette further comprises a restriction site at the 3' end of the DNA sequence and/or at the 5' end of the DNA sequence.
11. An adenovirus according to any of claims 1 to 10, wherein at least one transgene cassette encodes monocistronic mRNA.
12. An adenovirus according to any one of claims 1 to 11, wherein at least one transgene cassette encodes a polycistronic mRNA.
13. An adenovirus according to claim 1 to 12, wherein the antibody or binding fragment thereof is specific to OX40, OX40 ligand, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40 ligand, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ICOS ligand, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, for example CD40 and CD40 ligand.
14. An adenovirus according to any one of claims 1 to 13, wherein the encoded protein is a cytokine independently selected from the group comprising IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , lymphotoxin  $\alpha$  (LTA) and GM-CSF, for example IL-12, IL-18, IL-22, IL-7, IL-15, IL-21, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  and lymphotoxin  $\alpha$  (LTA).
15. An adenovirus according to any one of claims 1 to 14, wherein the encoded protein is a chemokine independently selected from the group comprising IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 and CRTH2, for example CCL5, CXCL9, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, CXCR2, CCR2, CCR4 and CXCR4 or a receptor thereof.
16. An adenovirus according to any one of claims 1 to 15, wherein the transgene is a reporter gene, for example sodium iodide symporter, intracellular metalloproteins, HSV1-tk, GFPs, luciferase or oestrogen receptor, for example sodium iodide symporter.
17. An adenovirus according to any one of claims 1 to 16, wherein the adenovirus is Ad11.
18. An adenovirus according to any one of claims 1 to 17, wherein the adenovirus is chimeric EnAd.
19. An adenovirus according to any one of claims 1 to 18, wherein the virus comprises the sequence of SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 72 or SEQ ID NO: 73.
20. A composition comprising an adenovirus according to any one of claims 1 to 19.
21. A method of treating a patient comprising administering a therapeutically effective amount of an adenovirus of any one of claims 1 to 19 or a composition of claim 20.