

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

Señor
XENCOR INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A ANTÍGENOS TUMORALES”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/029797

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de abril de 2016.

PRIORIDADES: US 62/250,971 04 de noviembre de 2015.
 US 62/159,111 08 de mayo de 2015.
 US 62/251,005 04 de noviembre de 2015.
 US 14/952,714 25 de noviembre de 2015.
 US PCT/US2015/062772 25 de noviembre 2015.

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:

Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 16 de marzo de 2018, bajo el número NC2017/0011486, por ajustarse a los requisitos legales.

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 7 del radicado N° NC2017/0011486 del 16 de marzo de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos biespecíficos que no presenten obstáculos biofísicos o farmacocinéticos como la activación inespecífica y la toxicidad por acoplamiento a antígenos co-diana en ausencia del antígeno diana primario.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo heterodimérico que comprende el HC1 (Fab-Fc), el HC2 (scFv-Fc) y el LC de la Figura 136C.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0011486 el 8 de noviembre de 2017, tituló la invención como: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A ANTÍGENOS TUMORALES”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A CD3 Y A CD123”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas ya que se refieren a un anticuerpo heterodimérico, el cual no se define mediante sus características esenciales estructurales y funcionales ya que: (i) no se incluyen las secuencias del dominio de unión a CD3, ni del dominio de unión a CD123, (ii) ni se mencionan los antígenos blanco de cada uno de los dominios de unión, que de acuerdo con la descripción corresponden a los antígenos CD3 y CD123. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la invención por lo que es indispensable que la reivindicación mencione que el anticuerpo reivindicado es biespecífico, incluya los antígenos blanco de unión del mismo y refiera su estructura, ya sea, mediante la inclusión de las secuencias para sus CDR's de unión o de sus regiones variables de cadena ligera y pesada.
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas ya que hacen referencia a los dibujos, según la expresión “*de la Figura 136C*”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción, e incluir las secuencias de los anticuerpos en las correspondientes reivindicaciones.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de noviembre de 2017 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
D1	CO NC2017/0005388	“Anticuerpos heterodiméricos que se unen a CD3 y a antígenos tumorales”	26 de mayo de 2017	26 de noviembre de 2014

El documento D1¹ divulga anticuerpos heterodiméricos que comprenden un primer monómero que comprende: i) una primera cadena pesada que comprende: 1) un primer dominio pesado variable; 2) una primera cadena pesada constante que comprende un primer dominio Fc; 3) un scFv que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo C de dicho dominio de Fc usando un enlazador de dominios; un segundo monómero que comprende una segunda cadena pesada que comprende un segundo dominio pesado variable y una segunda cadena pesada constante que comprende un segundo dominio de Fc; una cadena ligera común que comprende un dominio ligero variable y un dominio ligero constante, útiles en el tratamiento de cáncer y desordenes autoinmunes/inflamatorios (resumen).

¹ <http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=636899163172900146>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

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

4.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo heterodimérico que comprende el HC1 (Fab-Fc), el HC2 (scFv-Fc) y el LC de la Figura 136C.”* (Radicado N° NC2017/0011486 del 16 de marzo de 2018).

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

Características esenciales	D1
Un anticuerpo heterodimérico que comprende	Anticuerpos heterodiméricos que comprenden: (Pág. 13, Líneas 6-14)
el HC1 (Fab-Fc), de la Figura 136C.	Un monomero que comprende una cadena pesada que comprende: i) un dominio variable pesado; y ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio de Fc, en donde los dominios variables se unen a CD123; (Pág. 13, Líneas 6-14), y pueden tener las secuencias derivadas del anticuerpo 7G3_H1.109_L1.57 (Figura 123)
el HC2 (scFv-Fc) de la Figura 136C y	un monómero que comprende: i) un primer dominio de Fc; ii) un scFv anti-CD3 que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo N de dicho dominio de Fc usando un enlazador de dominios (Pág. 13, Líneas 6-14); dentro de listado de secuencias, está el scFv anti-CD3 SEQ ID NO: 324 (Pág. 337, listado de secuencias)
el LC de la Figura 136C.	y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable. En donde los dominios variables se unen a CD123 y pueden tener las secuencias derivadas del anticuerpo 7G3_H1.109_L1.57 (Pág. 13, Líneas 6-14), y pueden tener las secuencias derivadas del anticuerpo 7G3_H1.109_L1.57 (Figura 123)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña anticuerpos heterodiméricos que comprenden: a) un monomero que comprende una cadena pesada que comprende: i) un dominio variable pesado; y ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio de Fc, en donde los dominios variables se unen a CD123; (Pág. 13, Líneas 6-14), y pueden tener las secuencias derivadas del anticuerpo 7G3_H1.109_L1.57 (Figura 123), b) un monómero que comprende: i) un primer dominio de Fc; ii) un scFv anti-CD3 que comprende un dominio ligero variable de scFv, un enlazador de scFv y un dominio pesado variable de scFv; en donde dicho scFv está unido covalentemente al extremo N de dicho dominio de Fc usando un enlazador de dominios (Pág. 13, Líneas 6-14); dentro de listado de secuencias, está el scFv anti-CD3 SEQ ID NO: 324 (Pág. 337, listado de secuencias) y c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable, en donde los dominios variables se unen a CD123 (Pág. 13, Líneas 6-14), y pueden tener las secuencias derivadas del anticuerpo 7G3_H1.109_L1.57 (Figura 123).

Las secuencias para las CDR's de unión al antígeno CD123 incluidas en las regiones variables de cadena pesada y ligera del dominio de unión del anticuerpo del documento D1, son 100% idénticas a las referidas para las regiones variables de cadena pesada y ligera (SEQ ID NO: 468 y 470) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo heterodimérico de la solicitud. Así mismo, la secuencia de la región scFv correspondiente al dominio de unión a CD3 del anticuerpo del documento D1 SEQ ID NO: 324 es 100% idéntica al dominio scFv de unión al antígeno CD3 SEQ ID NO: 469 del anticuerpo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

heterodimérico de la solicitud, según consta en las Figuras 1 a 3 ilustradas a continuación.
Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFDYY MKWVKQSHGKSLEWMGDI IPSN GATFY QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFDYY MKWVKQSHGKSLEWMGDI IPSN GATFY *****
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	NQKFQKATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR SHLLRASWFAY WGQGTLLTVSS NQKFQKATLTVDNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR SHLLRASWFAY WGQGTLLTVSS- *****
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSS -----
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGP -----
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNS -----
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	TYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM -----
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	TKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWE -----
SEQ_ID_NO_468 NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L	QGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK -----

Figura 1: Alineamiento entre la cadena pesada (SEQ ID NO: 468) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo heterodimérico de la solicitud y la región variable de cadena pesada (NC20170005388vhCD123_7G3_H1.109_L) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo heterodimérico del documento D1, se resaltan en negrilla y subrayado los CDR's de unión.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_470 NC20170005388VLCD123_7G3_H1.109_L	DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSLNTGNQKNY LTWYQQKPGQPPLLIY WASTR DFVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSLNTGNQKNY LTWYQQKPGQPPLLIY WASTR *****
SEQ_ID_NO_470 NC20170005388VLCD123_7G3_H1.109_L	ES GVDPDRFTGSGSGTFTLTISSLQAEDVAVYYCQ NDYSYPYT FGGGTKLEIKRTVAAPS ES GVDPDRFTGSGSGTFTLTISSLQAEDVAVYYCQ NDYSYPYT FGGGTKLEIK----- *****
SEQ_ID_NO_470 NC20170005388VLCD123_7G3_H1.109_L	VFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYS -----
SEQ_ID_NO_470 NC20170005388VLCD123_7G3_H1.109_L	LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC -----

Figura 2: Alineamiento entre la cadena ligera (SEQ ID NO: 470) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo heterodimérico de la solicitud y la región variable de cadena ligera (NC20170005388VLCD123_7G3_H1.109_L) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo heterodimérico del documento D1, se resaltan en negrilla y subrayado los CDR's de unión.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_469 NC20170005588_324	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT *****
SEQ_ID_NO_469 NC20170005588_324	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLL YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLL

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

```
*****
SEQ_ID_NO_469      VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA
NC20170005588_324  VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA
*****

SEQ_ID_NO_469      NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NC20170005588_324  NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
*****

SEQ_ID_NO_469      NHWVFGGKTCLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
NC20170005588_324  NHWVFGGKTCLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
*****

SEQ_ID_NO_469      VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
NC20170005588_324  VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
*****

SEQ_ID_NO_469      VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWE
NC20170005588_324  VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVQLTCLVKGFPYPSDIAVEWE
*****

SEQ_ID_NO_469      SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
NC20170005588_324  SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
*****

SEQ_ID_NO_469      LSPGK
NC20170005588_324  LSPGK
*****
```

Figura 3: Alineamiento entre el dominio de unión a CD3 (SEQ ID NO: 469) del anticuerpo heterodimérico de la solicitud y el dominio de unión a CD3 (NC20170005388_324) del anticuerpo heterodimérico del documento D1.

Adicionalmente, el documento D1 menciona composiciones de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos biespecíficos, en donde las secuencias pueden incorporarse en uno o más vectores de expresión (Pág. 94, Líneas 9-25), en donde los ácidos nucleicos o vectores se emplean en la transformación de células hospedadoras (Pág. 95, líneas 6 a 10). Así mismo, el documento D1 refiere también, los métodos para preparar los anticuerpos que comprenden cultivar las células hospedadoras que comprenden el vector o los vectores de expresión, para luego realizar ensayos tradicionales de purificación para obtener el anticuerpo (Pág. 96, líneas 3 a 7).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

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	CO NC2017/0005588	1 a 7	Novedad

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral

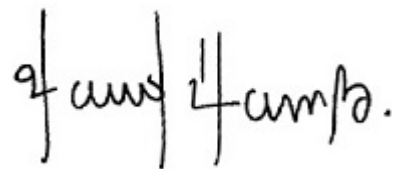
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **2185** de **4 de abril de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011486		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/029797		28 de abril de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08 de noviembre de 2017							X		
Solicitante									
XENCOR INC.									
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 7
Palabras clave utilizadas	ANTICUERPO HETERODIMÉRICO, CD3, CD123, BIESPECIFICO.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/46

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	NC2017/0005588	08/11/2017	1 a 7	(Pág. 13, Líneas 6-14), (Figura 123) (Pág. 94, Líneas 9-25), (Pág. 95, líneas 6 a 10), (Pág. 96, líneas 3 a 7).	X
	16057700	07/03/2016	-	-	A
	NC2017/0008462	22/08/2017	-	-	
	NC2019/0001367	15/02/2019	-	-	
ISA	US2014294833	02/10/2014	-	-	A
	WO2014110601	17/07/2014	-	-	
	WO2015149077	01/10/2015	-	-	
	WO2016086196	02/06/2016	-	-	
	Moore G., 2015	2015	-	-	
	BORTOLETTO NICOLA, ET AL, 2002	01/11/2002	-	-	
EPO	US2014302064	09/10/2014	-	-	A
	WO2014145806	18/09/2014	-	-	
	US2014294823	02/10/2014	-	-	
	Chu Seung, 2014	07/12/2014	-	-	
	EP2839842	25/02/2015	-	-	
	Chichili et al, 2015	27/05/2015	-	-	
	Chu Seung et al, 2014	01/12/2014	-	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2185 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011486

USPTO	US20130267686	10/2013	-	-	A
	WO2011028952	14/12/2010	-	-	
	WO2013/055809	13/03/2013	-	-	
	WO2012/016227	15/03/2012	-	-	
	WO2013/022855	18/12/2012	-	-	
LENS	US2016/0229924	10/08/2016	SEQ ID 468	SEQ ID 468	A
	US2014/0288275	24/09/2014	SEQ ID 469	SEQ ID 461	
	US2014/0363426	10/12/2014		SEQ ID 461	
	US2016/0229924	10/08/2016	SEQ ID 470	SEQ ID 462	
(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.		Tuning T Cell Affinity Improves Efficacy and Safety of Anti-CD38 Anti-CD3 Bispecific Antibodies in Monkeys - a Potential Therapy for Multiple Myeloma Author: Gregory Moore, URL: https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper78382.html			
		Optimizing anti-CD3 affinity for effective T cell targeting against tumor cells Authors: BORTOLETTO NICOLA, ET AL, Publication data: European Journal of Immunology, 20021101 Wiley VCH, Weinheim, Source info:Vol: 32, Nr: 11, Page(s): 3102 - 3107			
		Chu Seung: "Immunotherapy with Long-Lived Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibodies Stimulates Potent T Cell-Mediated Killing of Human B Cell Lines and of Circulating and Lymphoid B Cells in Monkeys: A Potential Therapy for B Cell Lymphomas and Leukemias", . 7 December 2014 (2014-12-07), XP055519492			
		G. R. CHICHILI ET AL: "A CD3xCD123 bispecific DART for redirecting host T cells to myelogenous leukemia: Preclinical activity and safety in nonhuman primates", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 289, 27 May 2015 (2015-05-27), pages 1 -13, XP055396879			
		CHU SEUNG Y ET AL: "Immunotherapy with Long-Lived Anti-CD123 x Anti-CD3 Bispecific Antibodies Stimulates Potent T Cell-Mediated Killing of Human AML Cell Lines and of CD1 23+Cells in Monkeys: A Potential Therapy for Acute Myelogenous Leukemia", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US vol. 124, no. 21 1 December 2014 (2014-12-01), pages 1-5, XP009195454			
(2) Categorías de documentos citados					
“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: 03/04/2019					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					