
ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignor
(assignor's name)

1. **Torsten HECHLER**
2. **Michael KULKE**
3. **Christian LUTZ**
4. **Andreas PAHL**
5. **Christoph MÜLLER**
6. **Werner SIMON**
7. **Anikó PÁLFI**

addressed at
(assignor's address)

1. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
2. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
3. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
4. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
5. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
6. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
7. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**

Assign, sell and transfer in whole ownership and dominion
to:

Assignees:

(assignee's name)

Heidelberg Pharma Research GmbH

addressed at

(assignee's address)

Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

all the rights, titles and interests on the following industrial
property rights:

"AMANITIN ANTIBODY CONJUGATES"

Cedente:
(nombre del cedente)

1. **Torsten HECHLER**
2. **Michael KULKE**
3. **Christian LUTZ**
4. **Andreas PAHL**
5. **Christoph MÜLLER**
6. **Werner SIMON**
7. **Anikó PÁLFI**

domiciliado en
(dirección del cedente)

1. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
2. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
3. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
4. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
5. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
6. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
7. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**

declaran que ceden, venden, traspasan en toda propiedad y
dominio a:

Cesionario:

(nombre del cesionario)

Heidelberg Pharma Research GmbH

Domiciliado en:

(dirección del cesionario)

Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a
los siguientes privilegios de propiedad industrial:

Entry into national phase of PCT/EP2017/084431 dated December 22, 2017.
Claiming priority from EP 16206849.8 dated December 23, 2016.

Entrada en fase nacional de PCT/EP2017/084431 con fecha 22 de Diciembre de 2017.
Reivindicando prioridad de EP 16206849.8 con fecha 23 de Diciembre de 2016.

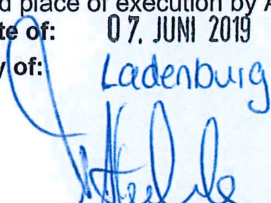
The price of this transfer is the amount of:
(consideration or price of the assignment)

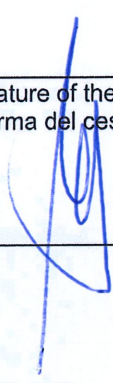
El precio de esta transferencia es la cantidad de:

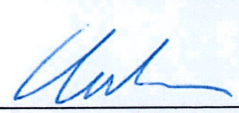
Freely fixed by the parties and already received by the assignor.

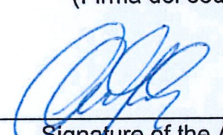
Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte cedente.

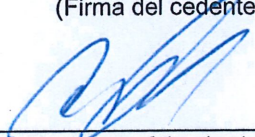
date and place of execution by Assignor/Assignee
on the date of: 07. JUNI 2019
in the City of: Ladenburg

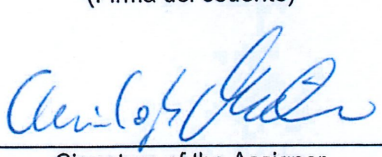
1. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)


Signature of the Assignee
(Firma del cesionario)

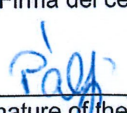
2. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

3. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

4. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

5. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

6. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

7. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

COLOMBIA

PODER

El (los) HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

Domiciliados en Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con la obtención de la patente de invención que reivindica la prioridad No. PCT/EP2017/084431

Incluyendo proceso contencioso administrativos, su mantenimiento, defensa, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de explotación de esos derechos;

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, y aceptar notificaciones.

De otra parte, el poder aquí otorgado tiene la limitación de no permitir contestar demandas judiciales, sin previa notificación del otorgante, ni disponer de la propiedad intelectual del otorgante.

Los apoderados no se encuentran facultados para sustituir o delegar los poderes aquí otorgados en todo o en parte.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 6 de junio de 2019

en Madrid

por Representante Legal – Juan Pedro VALLEJO LOPEZ

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

Of Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the obtainment of the patent claiming priority No. PCT/EP2017/084431

including contentious administrative processes, its maintenance, defense, extension, recordal of assignments, change of name or address, voluntary cancellation, and the registration of licenses of exploitation of the above rights;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, and accept notifications.

This power has the limitation of not being able to answer judicial suits, without previous notification of grantor; nor dispose of the intellectual property assets of the owner.

The above representative is not entitled to substitute the powers herein granted, in whole or in part.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this June 6, 2019

in Madrid

by Legal Representative – Juan Pedro VALLEJO LOPEZ

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0006565**

Solicitud de registro Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“NOVEDOSO CONJUGADO DE AMANITINA”

Solicitante: **HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH**

RESPUESTA OFICIO DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 5526** del 28 de junio de 2019 me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Capítulo II

Se aclara que la presente solicitud es Capítulo II. Se adjunta el respetivo Informe Preliminar Internacional Sobre Patentabilidad (IPEA) con su respectiva traducción al idioma español.

2. Poder

Se adjunta al presente memorial documento de poder que me otorga la **HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH** para actuar como su apoderada

3. Cesión

Se adjunta al presente memorial documento de cesión de los inventores **Torsten HECHLER, Michael KULKE, Christian LUTZ, Christoph MÜLLER, Andreas PAHL, Anikó PÁLFI, Werner SIMON** al solicitante **HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH**.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible establecer que se cumplen los requisitos formales dispuestos en el artículo 39 de la Decisión 486.

5. **Anexos**

- IPEA con traducción
- Documento de Poder
- Cesión

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C. S. J.

Calle 117 No. 5A -35 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 7560770

Bogotá,
MCA/lt
P5205

COLOMBIA

PODER

El (los) HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

Domiciliados en Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con la obtención de la patente de invención que reivindica la prioridad No. PCT/EP2017/084431

Incluyendo proceso contencioso administrativos, su mantenimiento, defensa, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de explotación de esos derechos;

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, y aceptar notificaciones.

De otra parte, el poder aquí otorgado tiene la limitación de no permitir contestar demandas judiciales, sin previa notificación del otorgante, ni disponer de la propiedad intelectual del otorgante.

Los apoderados no se encuentran facultados para sustituir o delegar los poderes aquí otorgados en todo o en parte.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 6 de junio de 2019

en Madrid

por Representante Legal – Juan Pedro VALLEJO LOPEZ

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH

Of Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the obtainment of the patent claiming priority No. PCT/EP2017/084431

including contentious administrative processes, its maintenance, defense, extension, recordal of assignments, change of name or address, voluntary cancellation, and the registration of licenses of exploitation of the above rights;

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, and accept notifications.

This power has the limitation of not being able to answer judicial suits, without previous notification of grantor; nor dispose of the intellectual property assets of the owner.

The above representative is not entitled to substitute the powers herein granted, in whole or in part.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this June 6, 2019

in Madrid

by Legal Representative – Juan Pedro VALLEJO LOPEZ

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Assignor
(assignor's name)

1. **Torsten HECHLER**
2. **Michael KULKE**
3. **Christian LUTZ**
4. **Andreas PAHL**
5. **Christoph MÜLLER**
6. **Werner SIMON**
7. **Anikó PÁLFI**

addressed at
(assignor's address)

1. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
2. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
3. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
4. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
5. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
6. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
7. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**

Assign, sell and transfer in whole ownership and dominion
to:

Assignees:

(assignee's name)

Heidelberg Pharma Research GmbH

addressed at

(assignee's address)

Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

all the rights, titles and interests on the following industrial
property rights:

"AMANITIN ANTIBODY CONJUGATES"

Cedente:
(nombre del cedente)

1. **Torsten HECHLER**
2. **Michael KULKE**
3. **Christian LUTZ**
4. **Andreas PAHL**
5. **Christoph MÜLLER**
6. **Werner SIMON**
7. **Anikó PÁLFI**

domiciliado en
(dirección del cedente)

1. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
2. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
3. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
4. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
5. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
6. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**
7. **c/o Heidelberg Pharma Research GmbH,
Schriesheimer Strasse 101, DE-68526
Ladenburg**

declaran que ceden, venden, traspasan en toda propiedad y
dominio a:

Cesionario:

(nombre del cesionario)

Heidelberg Pharma Research GmbH

Domiciliado en:

(dirección del cesionario)

Schriesheimer Strasse 101 68526 Ladenburg, DE

todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a
los siguientes privilegios de propiedad industrial:

Entry into national phase of PCT/EP2017/084431 dated December 22, 2017.
Claiming priority from EP 16206849.8 dated December 23, 2016.

Entrada en fase nacional de PCT/EP2017/084431 con fecha 22 de Diciembre de 2017.
Reivindicando prioridad de EP 16206849.8 con fecha 23 de Diciembre de 2016.

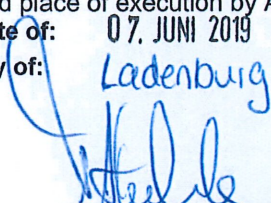
The price of this transfer is the amount of:
(consideration or price of the assignment)

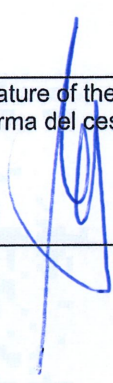
El precio de esta transferencia es la cantidad de:

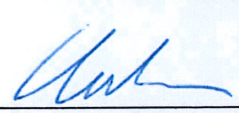
Freely fixed by the parties and already received by the assignor.

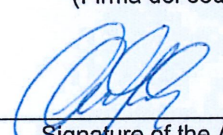
Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte cedente.

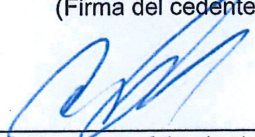
date and place of execution by Assignor/Assignee
on the date of: 07. JUNI 2019
in the City of: Ladenburg

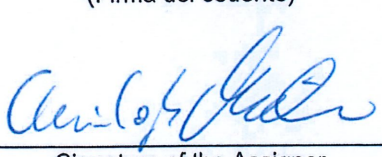
1. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)


Signature of the Assignee
(Firma del cesionario)

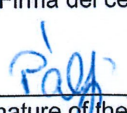
2. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

3. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

4. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

5. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

6. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

7. 
Signature of the Assignor
(Firma del cedente)

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 113023P653PC	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2017/084431	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22.12.2017	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23.12.2016	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K47/68			
Applicant Heidelberg Pharma Research GmbH			
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. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ 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). ☐ 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). ☐ 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)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) 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).			
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			
Date of submission of the demand 23.10.2018		Date of completion of this report 11.04.2019	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Dullaart, Anwyn Telephone No. +31 70 340-3290	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2017/084431

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

1-50 as originally filed

Sequence listings, SEQ ID NO

1, 2 as originally filed

Claims, Numbers

1-5 filed in electronic form on 23-10-2018

Drawings, Sheets

1/32-32/32 as 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*):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2017/084431

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 28.03.2019 (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>1-5</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-5</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-5</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

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 13~~ter~~.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 13~~ter~~.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.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 II

Priority

The right of priority has been verified, and was found to be validly claimed.

Re Item V

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

1 Reference is made to the following documents.

- D1 PALFI A ET AL: "Preclinical evaluation of anti-CD269 antibody-drug conjugates",
EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 69, suppl. 1, page S21,
XP029843538, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(16)32651-X
- D2 PALFI, ANIKO ET AL: "CD269 - A promising target for amanitin based ADCs",
CANCER RESEARCH, vol. 76, no. 14 suppl., 2973, July 2016 (2016-07),
& 107TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR
CANCER RESEARCH, NEW ORLEANS, LA, US, 16 APR 2016-20 APR 2016
ISSN: 1538-7445, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-2973
- D3 WO 2015/166073 A1 (MAX DELBRÜCK CT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
[DE]) 5 November 2015 (2015-11-05)
- D4 WO 2014/068079 A1 (MAX DELBRÜCK CT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
[DE]) 8 May 2014 (2014-05-08)
- D5 US 2014/161828 A1 (ARMITAGE RICHARD J [US] ET AL) 12 June 2014
(2014-06-12)
- D6 WO 2016/142049 A1 (HEIDELBERG PHARMA GMBH [DE]) 15 September
2016 (2016-09-15)
- D7 EP 1 859 811 A1 (FAULSTICH HEINZ DR [DE]) 28 November 2007
(2007-11-28)
- D8 WO 2010/115629 A2 (FAULSTICH HEINZ [DE]; DEUTSCHES
KREBSFORSCH [DE]; MOLDENHAUER GERHARD) 14 October 2010
(2010-10-14)

D9 WO 2010/115630 A1 (FAULSTICH HEINZ [DE]; DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]; BREITLING FRANK [DE]) 14 October 2010 (2010-10-14)

- 2 The present application seeks protection for a conjugate of amatoxin and an antibody with specificity for B-Cell Maturation Antigen (BCMA), also known as CD269. Such conjugates have already been described in D1 and D2. Although the present application's examples do demonstrate an anti-tumour activity of the conjugates, specific for BCMA expressing cancers, this specificity seems to correspond to the specificity describes in D1 and D2. It would therefore seem that the presently claimed conjugates are a mere variation of these conjugates according to the prior art. As a variation, these conjugates meet the requirements of Article 33.2 PCT for novelty.
- 3 With regard to inventive step, the closest prior art is found in a document, that also uses antibody-drug conjugates (ADC) with specificity for BCMA in the treatment of cancer. In the present application, the applicant has cited D3 and D4 which, like D1, D2 and D5 describe ADC with specificity for BCMA, used in the treatment of cancer.
- 3.1 In his letter of reply, the applicant insists on the importance of the structural features for the amatoxin, having (i) an amino acid 4 with a 6'-deoxy position; and (ii) an amino acid 8 with an S-deoxy position. These structural requirements are shown in formula I, specifically given in present claim 1. According to figure 8, this corresponds to a conjugate of HDP 30.2115. This is exactly the compound mentioned in D1. The fact that the present application adds structural features in the definition of the claim does not add a distinguishing technical feature. Rather, it confirms the structural elements that are shown in formula I, and in figure 8 for HDP 30.2115. Thus, these structural definitions cannot be the distinguishing technical feature.
- 3.2 Figures 6, 7 and 9-11, cited by the applicant in support of the increased stability of the conjugates, can therefore not depend on the choice of the exact amatoxin, since both in D1 and in the present application, HDP 30.2115 is used.

- 4 Like in D1, the HDP 30.2115 is attached to cysteine residues of the anti-CD269 antibody J22.9-ISO. Thus, the distinguishing technical feature cannot be the choice of the antibody, either.
- 5 In D1, the linker is not explicitly described. The presently claimed ADC can therefore be distinguished from D1, as closest prior art, by the choice of the linker, which contains a protease-cleavable val-ala sequence.
- 5.1 In the present application, the examples do demonstrate selectivity of the conjugates for BCMA-expressing cell lines when compared to cell lines that do not express BCMA. The examples do, however, not demonstrate an effect that is due to the linker. Thus, the objective problem to be solved by this difference is the provision of an alternative linker for attaching an amatoxin to a BCMA-specific antibody.
- 5.2 Although several linkers for attaching an amatoxin to an antibody are known from D6 to D9, the linker described in D6, examples 21 and further is exactly the same as described in the present application.
- 5.3 Thus, the skilled person, starting from either D1 or D2 as closest prior art, and wishing to solve the objective problem of providing an alternative linker for attaching amatoxin to an antibody specific for BCMA, would find exactly the same linker as presently claimed in D6, thus arriving at the presently claimed invention without exerting inventive skills.
- 6 For these reasons, the present application does not meet the requirements of Article 33.3 PCT for inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (<i>valid claim</i>) (day/month/year)
WO2017/149077	8-9-2017	2-3-2017	3-3-2016
WO2017/219029	21-12-2017	19-6-2017	17-6-2016

(WO 2017/149077 A1 (cited in the application) discloses conjugates of the same amatoxin. Although the examples use another antibody, CD269 is mentioned on page 12, (see paragraphs [0045]-[0046]).

WO 2017/219029 A2 also discloses conjugates of the same amatoxin and a different antibody. The claims, however, define its use in the treatment of *inter alia* multiple myeloma.

Europäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München

Dr.-Ing. Michael Wallinger, Dipl.-Ing. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Mathias Ricker, Dipl.-Chem. 1, 3, 4
Dr.-Ing. Alexander Schlotter, Dipl.-Ing. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Holger Tostmann, Dipl.-Chem. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Bernhard Virnekäs, Dipl.-Chem. 3
Dr. rer. nat. Christian Kirchner, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Josef Linsmeier, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Albert Bender, Dipl.-Chem. 3
Dr. rer. nat. Christian Krauns, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Ralph Hähner, Dipl.-Phys., Ingénieur Diplômé 1, 3, 4
Dr. Bettina Thalmaier 2
Thomas Schachl, LL.M. 2, 5
Dr. rer. nat. Erich Fritsche, Dipl. Natw. ETH 1, 3, 4
Michael Platzöder, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Christiane Maxien, M.Sc. 1, 3, 4
Agnes Lauer 2
Dr. rer. nat. Dieter Olpp, Dipl.-Math., M.A.St. (Cantab) 3
Thomas F. Welter, MBA 2
Felicitä Banzhaf, Dipl.-Ing. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Cornelia Oetke, Dipl.-Biol. 1, 3, 4
Martin Hagmann-Smith, Dipl.-Phys., Ingénieur Diplômé 3, 6
Johannes Gerber, Dipl.-Chem. 3
Dr. rer. nat. Henning Lülff, Dipl.-Chem. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Ilka Preuß, Dipl.-Biol. 1, 3, 4
Dr. Alexander Bondke, Dipl.-Chem. 1, 4

IHR ZEICHEN/YOUR REF.

UNSER ZEICHEN/OUR REF.
113023P653PC VI/VIDURCHW./EXT.
+49(0)89 210232-0DATUM/DATE
München, 23. Oktober 2018

Internationale Patentanmeldung PCT/EP2017/084431
Heidelberg Pharma Research GmbH
"NOVEL AMANITIN CONJUGATE"

Demand for International Preliminary Examination under Article 31 PCT:

In response to the Written Opinion (WO) of the International Searching Authority dated March 23, 2018, the Applicant provides an amended set of claims (section I), a brief outline of the gist of the invention underlying the subject application (section II.) and comments on the findings within the WO accompanying the International Search Report (ISR) (section III.). In the latter section it is also set out why the subject matter of the claims as originally filed is based on an inventive step, contrary to the opinion expressed in the WO.

I. CLAIM AMENDMENTS

A new set of claims is attached, wherein claim 1 has been rewritten by moving the features characterizing the nature of the amatoxin moiety from subsection (a) to the end of claim 1 to make clear that this is the characterizing part of the invention.

Support for this amendment is of course present in claim 1 in its original form.

The remaining claims 2 to 5 have not been changed.

It is respectfully submitted that no new subject-matter is added by that amendment, so that the new set of claims is in line with the requirements of Art. 34(2)(b) PCT. Furthermore, the new set of claims is in line with the requirements of Art. 6 PCT as well.

II. THE INVENTION UNDERLYING PCT/EP2017/084431

In section [0027] of the application as filed, Applicants have described the problem underlying the present invention as follows:

[0027] *Thus, significant progress has already been made in the development of amatoxin-based conjugates for therapeutic uses. However, the present inventors have found that constructs based on α - and β -amatoxin were not fully stable under stress conditions in plasma and resulted in a substantial degree of cross-linked products (see Figure 2). This effect was completely unexpected, and the reasons for such instability and cross-linking were unclear. In Figure 2 it is additionally shown that the amount of cross-linked products formed from an amatoxin-based antibody conjugate can be reduced by the addition of cysteine, and in Figures 3 and 4 it is shown that α -amanitin reacts with cysteine. However, the stability of the conjugates comprising a highly toxic amatoxin is of utmost importance for the envisaged use as a therapeutic molecule for administration to human beings.*

Thus, the **problem** underlying the present invention can be seen in the identification of amatoxin-based anti-BCMA constructs with **increased stability**.

As discussed in section [0029] and [0030], this problem could surprisingly be solved by using constructs comprising a certain amatoxin variant, namely an amatoxin comprising (i) an amino acid 4 with a 6'-deoxy position; and (ii) an amino acid 8 with an S-deoxy position.

The superior performance of constructs comprising such amatoxin variants is shown *inter alia* in Figures 6, 7, and 9 to 11.

Thus, it is submitted that the structural features of such an amatoxin variant, i. e. the 6'-deoxy position at amino acid 4, and the S-deoxy position at amino acid 8, are essential features of the invention underlying the present invention.

III. THE FINDINGS WITHIN THE ISR

The ISR cites in total nine references as being allegedly pertinent to patentability of the subject-matter of the present invention. In the WO, prior art documents **D1** and **D2** were identified as **closest prior art documents**. In view of these prior art documents, the examiner stated:

3.1. *The presently claimed ADC can be distinguished from this closest prior art by the choice of the linker, which contains a protease-cleavable val-ala sequence.*

The examiner furthermore concluded that no inventive skill was required, when starting from the teaching of either **D1** or **D2**, to arrive at the subject-matter of the claims as originally filed by choosing a cleavable val-ala linker as an alternative linker.

However, the examiner completely disregards that both **D1** and **D2** are completely silent about the specific nature of the amatoxin variant being used, and neither **D1** nor **D2** teaches or suggests using an amatoxin variant comprising a 6'-deoxy position at amino acid 4, and a S-deoxy position at amino acid 8.

Additionally, neither **D1** nor **D2** contain any pointer to the potential stability problems associated with standard amatoxin moieties as used in the prior art. Thus, **D1** and **D2** do not even provide any incentive to one of ordinary skill in the art to consider identifying potentially more stable amatoxin variants. In contrast, when trying to solve the objective problem as identified above in section II., one of ordinary skill might in fact have put his or

her focus on the identification of more stable linkers, or on the use of more stable antibody constructs.

Thus, it is respectfully submitted that the essential differences between the closest prior art documents **D1** and **D2** and the subject-matter of claim 1 are the modifications at amino acid positions 4 and 8 of the amatoxin moiety, and one of ordinary skill in the art would not have been able to come up with such modifications when starting from **D1** or **D2**, and would not even have considered modifying the amatoxin moiety at all, when trying to solve the objective problem underlying the present invention.

Thus, the subject-matter of claim 1 (and of claims 2 to 5 as well) is not only novel, but also based on an inventive step, and the requirements of Art. 33.3 PCT are met.

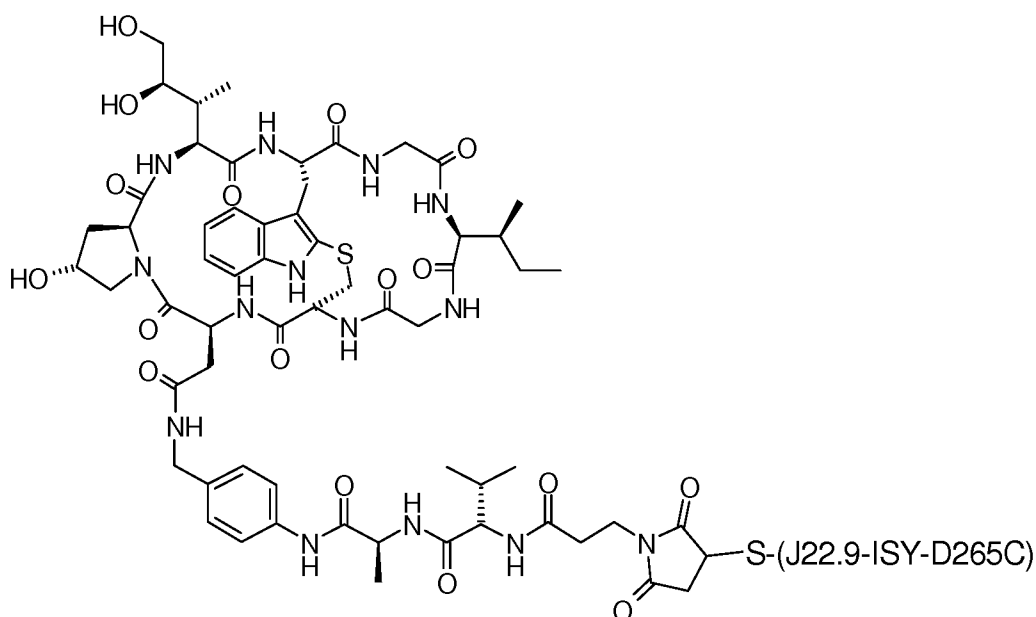
-advanced electronic signature-

Dr. Bernhard Virnekäs
European Patent Attorney
(Zusammenschluss Nr. 809)

Enclosure: Amended claims (markup and clean version)

AMENDED CLAIMS (clean version)

1. A conjugate according to Formula I comprising (a) an amatoxin; (b) a BCMA-binding moiety comprising (i) the variable domains of the heavy chain according to SEQ ID NO: 1 and the light chain according to SEQ ID NO: 2 of antibody J22.9-ISK, and (ii) a heavy chain constant region comprising a D265C mutation; and (c) a protease-cleavable linker, wherein said BCMA-binding moiety is attached to said linker via the thiol group of the cysteine residue at position 265 in the antibody heavy chain; wherein said amatoxin is characterized by comprising (i) an amino acid 4 with a 6'-deoxy position; and (ii) an amino acid 8 with an S-deoxy position.



Formula I

2. The conjugate of claim 1, wherein said BCMA-binding moiety comprises the heavy chain according to SEQ ID NO: 1 and the light chain according to SEQ ID NO: 2.
3. The conjugate of claims 1 or 2, wherein said BCMA-binding moiety is an IgG1.

4. A pharmaceutical composition comprising the conjugate of any one of claims 1 to 3.
5. The conjugate of any one of claims 1 to 3 or the pharmaceutical composition of claim 4 for use in the treatment of cancer in a patient, particularly wherein the cancer is selected from the group consisting of multiple myeloma, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and chronic lymphocytic leukemia (CLL), particularly multiple myeloma.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 113023P653PC		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver formulario PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional N.º PCT/EP2017/084431	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 22.12.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23.12.2016																									
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP INV. A61K47/68																											
Solicitante Heidelberg Pharma Research GmbH																											
1. El presente informe de examen preliminar internacional, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36. 2. Este INFORME comprende 8 hojas, incluida la presente hoja de portada. 3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 6 hojas descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas, y/u hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2) ☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien contienen una modificación que se extiende más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16.b)). b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____, que contienen una lista de secuencias, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).																											
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro I</td> <td>Base de este informe</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro III</td> <td>No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro V</td> <td>Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Recuadro VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Recuadro VIII</td> <td>Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional</td> </tr> </table>				☒	Recuadro I	Base de este informe	☐	Recuadro II	Prioridad	☐	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial	☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención	☐	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración	☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados	☐	Recuadro VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Recuadro VIII	Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional
☒	Recuadro I	Base de este informe																									
☐	Recuadro II	Prioridad																									
☐	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial																									
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención																									
☐	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración																									
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Recuadro VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Recuadro VIII	Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional																									
Fecha de presentación de la solicitud 23.10.2018		Fecha de finalización del presente informe 11.04.2019																									
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional: European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 – 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Funcionario autorizado Dullaart, Anwyn N.º de teléfono: +31 70 340-3290																									

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional N.º
PCT/EP2017/084431

Recuadro I Base de este informe

1. En lo que se refiere al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a) y b))
2. En lo que se refiere a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1-50 , tal como se presentaron/enviaron inicialmente

Lista de secuencias, SEQ ID NO

1, 2 tal como se presentaron/enviaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1-5 presentadas/enviadas en formato electrónico el 23.10.2018

Dibujos, Hojas

1-32-32/32 tal como se presentaron/enviaron inicialmente

☒ una lista de secuencias – ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:
- ☐ la descripción, páginas _____
 - ☐ las reivindicaciones, N.º _____
 - ☐ los dibujos, hojas/figs _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*): _____
4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de un escrito indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).
- ☐ la descripción, páginas _____
 - ☐ las reivindicaciones, N.º _____
 - ☐ los dibujos, hojas/figs _____
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*): _____
5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
- ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
 - ☐ sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).
6. ☒ En lo que se refiere a las búsquedas complementarias Reglas 66.1ter y 70.0.f):
- ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el 28.03.2019 (todos los documentos recuperados se enumeran en el Recuadro Suplementario respecto a la Búsqueda complementaria):
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria
 - ☐ esta Administración no ha realizado una búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad
7. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) _____ ha(n) sido recibido(s) y tomado(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional N.º
PCT/EP2017/084431

Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración:

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-5

No: Reivindicaciones _____

Actividad
inventiva (IS)

Sí Reivindicaciones _____

No: Reivindicaciones 1-5

Aplicación
industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-5

No: Reivindicaciones _____

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional N.º
PCT/EP2017/084431

Recuadro VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja separada

Recuadro Suplementario relativo a Listas de secuencias

Continuación del Recuadro I, punto 2:

1. En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:

- a. ☒ que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó:

☒ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.

☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.

- b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13ter.1.a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente, en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.

- c. ☐ presentada con posterioridad a la fecha de presentación a los fines de la búsqueda internacional y/o del examen:

☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1.a)).

☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1.b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).

- d. ☐ Presentada a esta Administración como una modificación* según el Artículo 34 del PCT en fecha _____:

☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, y preferiblemente identificado como “Modificado” en la primera línea de texto.

☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen

2. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que formaba parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

3. Comentarios adicionales:

** Si se utiliza el punto 4 del Recuadro I, la lista de secuencias que forma parte de la base del informe puede llevar el sello de “sustituida”.*

En relación con el punto II

Prioridad

El derecho de prioridad ha sido comprobado, y se constató que se reivindicó válidamente.

En relación con el punto V

**Declaración motivada sobre la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial;
citas y explicaciones en apoyo de la presente declaración**

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos.
 - D1 PALFI A ET AL: "Preclinical evaluation of anti-CD269 antibody-drug conjugates", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 69, supl. 1, página S21, XP029843538, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/S0959-8049(16)32651-X
 - D2 PALFI, ANIKO ET AL: "CD269 – A promising target for amanitin based ADCs", CANCER RESEARCH, vol. 76, n.º 14 supl. 2973, Julio de 2016 (2016-07), & 107TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW ORLEANS, LA, EE.UU., 16 de abril de 2016-20 de abril de 2016, ISSN: 1538-7445, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-2973
 - D3 WO 2015/166073 A1 (MAX DELBRÜCK CT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE]) 5 de noviembre de 2015 (2015-11-05)
 - D4 WO 2014/068079 A1 (MAX DELBRÜCK CT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE]) 8 de mayo de 2014 (2014-05-08)
 - D5 US 2014/161828 A1 (ARMITAGE RICHARD J [US] ET AL) 12 de junio de 2014 (2014-06-12)
 - D6 WO 2016/142049 A1 (HEIDELBERG PHARMA GMBH [DE]) 15 de septiembre de 2016 (2016-09-15)
 - D7 EP 1 859 811 A1 (FAULSTICH HEINZ DR [DE]) 28 de noviembre de 2007 (2007-11-28)
 - D8 WO 2010/115629 A2 (FAULSTICH HEINZ [DE]); DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]; MOLDENHAUER GERHARD) 14 de octubre de 2010 (2010-10-14)

D9 WO 2010/115630 A1 (FAULSTICH HEINZ [DE]; DEUTSCHES KERBSFORSCH [DE]; BREITLING FRANK [DE]) 14 de octubre de 2010 (2010-10-14)

- 2 La presente solicitud solicita protección para un conjugado de amatoxina y un anticuerpo con especificidad para el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA por sus siglas en inglés), también conocido como CD269. Dichos conjugados ya han sido descritos en los documentos D1 y D2.
- A pesar de que los ejemplos de la presente solicitud demuestran una actividad antitumoral de los conjugados, específicos para los cánceres que expresan BCMA, esta especificidad parece corresponder con la especificidad descrita en los documentos D1 y D2. Por tanto, parece que los conjugados reivindicados actualmente son una simple variación de estos conjugados de acuerdo con el estado de la técnica. Como una variación, estos conjugados reúnen los requisitos del Artículo 33.2 de PCT respecto a la novedad.
- 3 En lo que se refiere a la actividad inventiva, el estado de la técnica más cercano se encuentra en un documento, que también utiliza conjugados anticuerpo-fármaco (ADC por sus siglas en inglés) con especificidad para BCMA en el tratamiento del cáncer. En la presente solicitud, el solicitante ha citado los documentos D3 y D4 que, al igual que los documentos D1, D2 y D5 describen ADC con especificidad para BCMA, utilizado en el tratamiento del cáncer.
- 3.1 En el presente escrito de contestación, el solicitante insiste en la importancia de las características estructurales para la amatoxina, que tiene i) un aminoácido 4 con una posición 6'-desoxi; y ii) un aminoácido 8 con una posición S-desoxi. Estos requisitos estructurales se muestran en la fórmula I, específicamente dados en la presente reivindicación 1. De acuerdo con la figura 8, esto corresponde a un conjugado de HDP 30.2115. Este es exactamente el compuesto mencionado en el documento D1. El hecho de que la presente solicitud añada características estructurales en la definición de la reivindicación no añade una característica técnica distintiva. Más bien confirma los elementos estructurales que se muestran en la fórmula I y en la figura 8 para HDP 30.2115. Por tanto, estas definiciones estructurales no pueden ser la característica técnica distintiva.
- 3.2 Las figuras 6, 7 y 9-11, citadas por el solicitante en apoyo a la estabilidad aumentada de los conjugados, no puede depender por tanto de la elección de la amatoxina exacta, ya que tanto en el documento D1 como en la presente solicitud, se utiliza HDP 30.2115.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional N.º
PCT/EP2017/084431

-
- 4 Al igual que en el documento D1, el HDP 30.2115 está unido a los restos de cisteína del anticuerpo J22.9-ISY anti-CD269. Por tanto, la característica técnica distintiva no puede ser tampoco la elección del anticuerpo.
- 5 En el documento D1, el enlazador no está descrito explícitamente. Por tanto, el ADC reivindicado actualmente puede distinguirse del documento D1, como el estado de la técnica más cercano, por la elección del enlazador, que contiene una secuencia val-ala escindible por proteasa.
- 5.1 En la presente solicitud, los ejemplos demuestran la selectividad de los conjugados para líneas celulares que expresan BCMA en comparación con las líneas celulares que no expresan BCMA. Sin embargo, los ejemplos no demuestran un efecto producido por el enlazador. Por tanto, el problema objetivo a resolver por esta diferencia es la provisión de un enlazador alternativo para unir una amatoxina a un anticuerpo específico para BCMA.
- 5.2 Aunque se conocen varios enlazadores para unir una amatoxina a un anticuerpo a partir de los documentos D6 a D9, el enlazador descrito en el documento D6, ejemplos 21 y posteriores es exactamente el mismo que el que se describe en la presente solicitud.
- 5.3 Por tanto, el experto en la materia, partiendo de los documentos D1 o D2 como el estado de la técnica más cercano, y con el deseo de resolver el problema objetivo de proporcionar un enlazador alternativo para unir la amatoxina a un anticuerpo específico para BCMA, encontraría exactamente el mismo enlazador que el que se reivindica actualmente en el documento D6, llegando por tanto a la invención reivindicada actualmente sin ejercer habilidades inventivas.
- 6 Por estas razones, la presente solicitud no reúne los requisitos del Artículo 33.3 de PCT respecto a la actividad inventiva.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional N.º
PCT/EP2017/084431

En relación con el punto VI

Ciertos documentos citados

Solicitud N.º Patente N.º	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2017/149077	8-9-2017	2-3-2017	3-3-2016
WO2017/219029	21-12-2017	19-6-2017	17-6-2016

(El documento WO 2017/149077 A1 (citado en la solicitud) divulga conjugados de la misma amatoxina. Aunque los ejemplos utilizan otro anticuerpo, CD269 se menciona en la página 12 (ver párrafos [0045]-[0046]).

El documento 2017/219029 A2 divulga igualmente conjugados de la misma amatoxina y un anticuerpo diferente. Las reivindicaciones, sin embargo, definen su uso en el tratamiento de mieloma múltiple, *inter alia*.

WALLINGER RICKER SCHLOTTER TOSTMANN
PATENT-UND RECHTSANWÄLTE

WALLINGER RICKER SCHLOTTER TOSTMANN
Zweibrückenstraße 5-7 80331 München

Europäisches Patentamt
Bob-van-Bentham-Platz 1
80469 München

Dr.-Ing. Michael Wallinger, Dipl. Ing. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Mathias Ricker, Dipl.-Chem. 1, 3, 4
Dr.-Ing. Alexander Schlotter, Dipl.-Ing. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Holger Tostmann, Dipl.-Chem. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Bernhard Virnekäs, Dipl.-Chem. 3
Dr. rer. nat. Christian Kirchner, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Josef Linsmeier, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Albert Bender, Dipl.-Chem. 3
Dr. rer. nat. Christian Krauns, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Ralph Hahner, Dipl.-Phys. Ingénieur Diplômé 1, 3, 4
Dr. Bettina Thalmaier 2
Thomas Schachl, LL.M. 2, 5
Dr. rer. nat. Erich Fritsche, Dipl. Natw. ETH 1, 3, 4
Michael Platzöder, Dipl.-Phys. 1, 3, 4
Dr. rer. nat. Christiane Maxien, M.Sc. 1, 3, 4
Agnes Lauer 2
Dr. rer. nat. Dieter Olpp, Dipl.-Math., M.A.St. (Cantab) 3

IHR ZEICHEN/SU REF.	UNSER ZEICHEN/NTRA. REF.	DURCHW./EXT.	DATUM/FECHA
	113023P653PC VI/VI	+49(0)89 210232-0	München, 23. Oktober 2018

Internationale Patentanmeldung PCT/EP2017/084431
Heidelberg Pharma Research GmbH
"NOVEL AMANITIN CONJUGATE" ("NUEVO CONJUGADO DE AMANITINA")

Solicitud de Examen Preliminar Internacional con arreglo al Artículo 31 de PCT:

En respuesta a la Opinión Escrita (WO por sus siglas en inglés) de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional de fecha 23 de marzo de 2018, el Solicitante proporciona un juego de reivindicaciones modificado (sección I), un breve resumen del fundamento de la invención que subyace la solicitud objeto (sección II) y los comentarios sobre las conclusiones en la Opinión Escrita que acompaña el Informe de Búsqueda Internacional (ISR por sus siglas en inglés) (sección III). En esta última sección, se declara también por qué la materia objeto de las reivindicaciones según se presentaron inicialmente se basa en una actividad inventiva, en contra de la opinión expresada en la Opinión Escrita.

I. MODIFICACIONES DE LAS REIVINDICACIONES

Se adjunta un nuevo juego de reivindicaciones, en el que la reivindicación 1 ha sido reescrita moviendo las características que caracterizan la naturaleza de la fracción de amatoxina de la subsección (a) al final de la reivindicación 1 para aclarar que esta es la parte de caracterización de la invención.

El apoyo a esta modificación está presente, evidentemente, en la reivindicación 1 en su forma original.

Zweibrückenstraße 5-7
80331 München
Tel +49 89 2102320
Fax +49 89 21949408
post@wallinger.de
www.wallinger.de

Partnerschaft mbB AG München Nr. PR 791 Patentanwalt
Umsatzsteuer-Nr./VAT Registration No. DE253752453
Bankverbindung / Bank Account Bank: Donner & Reuschel
IBAN: DE17 2003 0300 0117 8180 00
BIC / SWIFT: CHDBDEHHXXX

1 Patentanwalt
2 Rechtsanwalt
3 European Patent Attorney
4 European Trademark and Design Attorney
5 Fachanwalt für gewerblichen Rechtsschutz
6 UK Chartered Patent Attorney

Las reivindicaciones restantes 2 a 5 no han sido modificadas.

Se alega respetuosamente que no se ha añadido ninguna materia objeto nueva en esta modificación, de modo que el nuevo juego de reivindicaciones está conforme con los requisitos del Art. 34(2)(b) de PCT. Además, el nuevo juego de reivindicaciones está conforme igualmente con los requisitos del Art. 6 de PCT.

II. LA INVENCION QUE SUBYACE EL DOCUMENTO PCT/EP2017/084431

En la sección [0027] de la solicitud según se ha presentado, los solicitantes han descrito el problema que subyace la presente invención de la siguiente manera:

[0027] Por tanto, se ha realizado un progreso significativo en el desarrollo de los conjugados basados en amatoxina para usos terapéuticos. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que las construcciones basadas en amatoxina α y β no fueron totalmente estables en condiciones de estrés en el plasma y dieron como resultado un grado sustancial de productos reticulados (véase la figura 2). Este efecto fue completamente inesperado, y los motivos de esta inestabilidad y reticulación no estaban claros. En la figura 2, se muestra adicionalmente que la cantidad de productos reticulados formados a partir de un conjugado de anticuerpo basado en amatoxina puede ser reducida por la adición de cisteína, y en las figuras 3 y 4 se muestra que la amatoxina α reacciona con la cisteína. Sin embargo, la estabilidad de los conjugados que comprenden una amatoxina altamente tóxica es de máxima importancia para el uso previsto como una molécula terapéutica para la administración a los seres humanos.

Por tanto, el **problema** que subyace la presente invención puede observarse en la identificación de las construcciones anti-BCMA basadas en amatoxina con **estabilidad aumentada**.

Tal y como se comenta en la sección [0029] y [0030], este problema podría resolverse sorprendentemente utilizando construcciones que comprenden una cierta variante de amatoxina, en particular, una amatoxina que comprende (i) un aminoácido 4 con una posición 6'-desoxi; y (ii) un aminoácido 8 con una posición S-desoxi.

El rendimiento superior de las construcciones que comprenden dichas variantes de amatoxina se muestra, *inter alia*, en las figuras 6, 7, y 9 a 11.

Por tanto, se alega que las características estructurales de dicha variante de amatoxina, es decir, la posición 6'-desoxi en el aminoácido 4, y la posición S-desoxi en el aminoácido 8, son características esenciales de la invención que subyacen la presente invención.

III. LAS CONCLUSIONES EN EL ISR

El ISR cita en total nueve referencias que son presuntamente pertinentes para la patentabilidad de la materia objeto de la presente invención. En la Opinión Escrita, los documentos del estado de la técnica **D1** y **D2** se identificaron como los **documentos del estado de la técnica más cercano**. En vista de estos documentos del estado de la técnica, el examinador declara:

3.1. *El ADC reivindicado actualmente puede distinguirse de este estado de la técnica más cercano por la elección del enlazador, que contiene una secuencia val-ala escindible por proteasa.*

El examinador concluye además que no se requiere habilidad inventiva, partiendo de la enseñanza del documento **D1** o del documento **D2**, para llegar a la materia objeto de las reivindicaciones según se presentaron inicialmente eligiendo un enlazador val-ala escindible como un enlazador alternativo.

Sin embargo, el examinador ignora completamente que ni el documento **D1** ni el documento **D2** no mencionan en absoluto la naturaleza específica de la variante de amatoxina que se está utilizando, y ni **D1** ni **D2** enseñan o sugieren la utilización de una variante de amatoxina que comprende una posición 6'-desoxi en el aminoácido 4, y la posición S-desoxi en el aminoácido 8.

Además, ni el documento **D1** ni el documento **D2** contienen ninguna sugerencia sobre los problemas de estabilidad potenciales asociados con las fracciones de amatoxina estándar según se usan en el estado de la técnica. Por tanto, los documentos **D1** y **D2** no proporcionan ningún incentivo para un experto en la materia para considerar la identificación potencial de variantes de amatoxina más estables. Por el contrario, al tratar de resolver el problema objetivo según se ha identificado en la sección II anterior, un experto en la materia se habría centrado de hecho en la identificación de enlazadores más estables, o en el uso de construcciones de anticuerpos más estables.

Por tanto, se alega respetuosamente que las diferencias esenciales entre los documentos **D1** y **D2** del estado de la técnica más cercano y la materia objeto de la reivindicación 1 son las modificaciones en las posiciones del aminoácido 4 y 8 de la fracción de amatoxina, y un experto en la materia no habría podido concebir dichas modificaciones partiendo de los documentos **D1** o **D2**, ni habría considerado la modificación de la fracción de amatoxina de ninguna manera, al tratar de resolver el problema objetivo que subyace la presente invención.

Por tanto, la materia objeto de la reivindicación 1 (y de las reivindicaciones 2 a 5 igualmente) no solo es novedosa, sino que también está basada en una actividad inventiva y se reúnen los requisitos del Art. 33.3 de PCT.

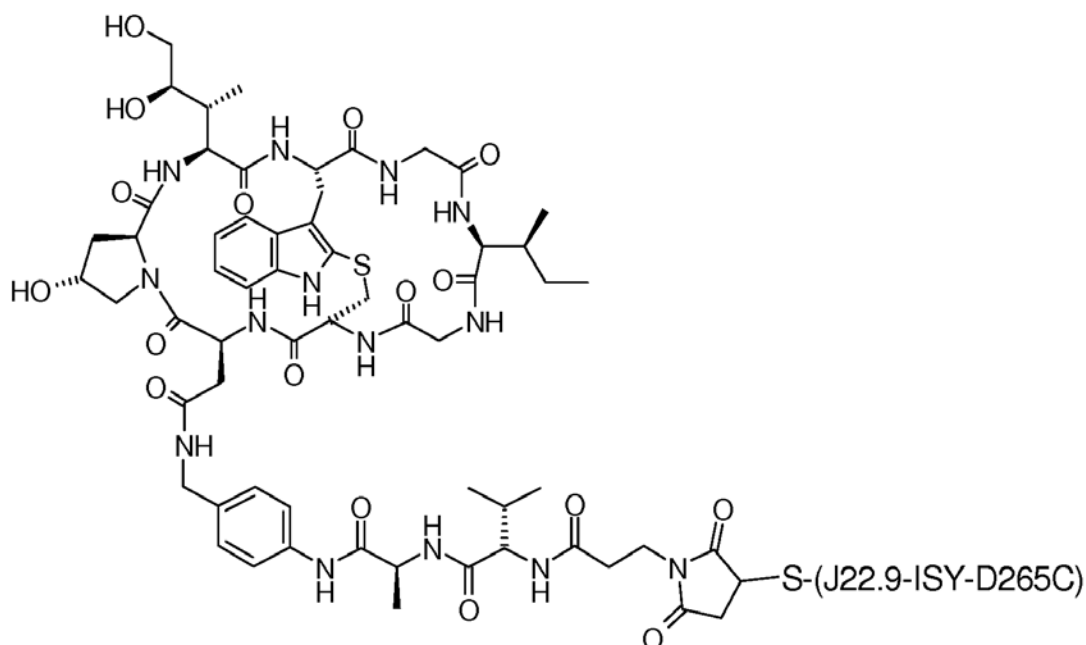
- **Firma electrónica avanzada** -

Dr. Bernhard Virnekäs
Abogado de Patentes Europeo
(Zusammenschluss Nr. 809)

Documentos adjuntos: Reivindicaciones modificadas (versión con anotaciones y en limpio)

REIVINDICACIONES MODIFICADAS (versión en limpio)

1. Un conjugado de acuerdo con la Fórmula I que comprende (a) una amatoxina; (b) una fracción de unión a BCMA que comprende (i) los dominios variables de la cadena pesada de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 y la cadena ligera de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 del anticuerpo J22.9-ISK, y (ii) una región constante de la cadena pesada que comprende una mutación de D265C; y (c) un enlazador escindible por proteasa, en donde dicha fracción de unión a BCMA se une a dicho enlazador por medio del grupo tiol del resto de cisteína en la posición 265 en la cadena pesada del anticuerpo; en donde dicha amatoxina se caracteriza por que comprende (i) un aminoácido 4 con una posición 6'-desoxi; y (ii) un aminoácido 8 con una posición S-desoxi.



Fórmula I

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde dicha fracción de unión a BCMA comprende la cadena pesada de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 y la cadena ligera de acuerdo con la SEQ ID NO: 2.
3. El conjugado de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha fracción de unión a BCMA es una IgG1.

Heidelberg Pharma Research GmbH

4. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica de la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, particularmente, en donde el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica crónica (CLL por sus siglas en inglés), particularmente, mieloma múltiple.