

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

Señores  
**IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA MMP11 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/EP2018/051952

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 26 de enero de 2018.

**PRIORIDADES:** DE 10 2017 101 671.6 27 de enero de 2017.  
US 62/451,255 27 de enero de 2017.

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

**1. Modificaciones presentadas**

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 19 de octubre de 2022 bajo el número NC2021/0007233, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

**2. Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener biomarcadores asociados a cáncer, particularmente a cáncer de ovario con el propósito de mejorar el diagnóstico, valoración de pronóstico y predicción de éxito terapéutico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II.

**3. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022.

**4. No es una invención**

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No se consideran invenciones:*

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

*(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"*

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 14 no se considera como una invención, toda vez que, se refiere a un receptor de linfocito T (TCR) unido a membrana, reactivo con un ligando de HLA que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36. Adicionalmente, dicho TCR no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. En este sentido, cabe resaltar que tal y como se encuentra enunciada la reivindicación, esta podría abarcar un sin número de moléculas que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante, incluyendo cualquier receptor de linfocito T (TCR) asociado a la membrana celular de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ existentes en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, los cuales pueden ser activados por moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con un antígeno, que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada. Por lo tanto, el objeto reclamado corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

## 5. De la solicitud de patente

### 5.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 10 no es clara ni presenta sustento en la descripción, en razón a que reclama una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es el péptido consiste en la SEQ ID NO: 36, lo cual abarca un sinnúmero de líneas celulares que expresan un sinnúmero de TCRs que no han sido contemplados ni explorados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de ser reactivos con el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 36. Se le sugiere al solicitante eliminar dicha referencia y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las líneas de células hospederas recombinantes generadas de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 11 y 12 no presentan sustento en la descripción que permita reclamar un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos que no han sido explorados en la solicitud.

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

- La reivindicación 13 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, se reclama un anticuerpo recombinante en términos de que este, “(...) *reconoce específicamente el péptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, o el péptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 cuando está en un complejo con una molécula de MHC (...)*”, lo cual abarca un sinnúmero de anticuerpos los cuales no han sido explorados ni contemplados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer el péptido de SEQ ID NO: 36. Aunado a lo anterior, el anticuerpo no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera, o en términos de los 6 CDRs de una región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a productos que no han sido explorados en la solicitud.
- Las reivindicaciones 15 a 18 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, caracterizada porque dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36; un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 o un receptor de linfocitos T soluble que reacciona con un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36; sin embargo, la solicitud no ha explorado moléculas de unión recombinantes del tipo anticuerpo o TCRs que reconozcan la secuencia señalada y, por lo tanto, tampoco se han explorado líneas celulares o las composiciones que las comprendan. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a productos que no han sido explorados en la solicitud.
- Las reivindicaciones 19 y 20 no presentan sustento en la descripción que permitan reclamar un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, caracterizado porque comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido, y (b) detectar la unión del anticuerpo el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a células de la muestra de tejido del sujeto, e identificar así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 en células de la muestra de tejido del sujeto, en donde el anticuerpo el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconocen específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 o (ii) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 cuando está en un complejo con una molécula de MHC. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos que no han sido explorados en la solicitud.
- Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque no definen un kit en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit comprende *“una composición farmacéutica que contiene el péptido o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 5, la línea de células recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 6, la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la Reivindicación 9, la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 10, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 13 o el receptor de linfocitos T soluble de acuerdo con la Reivindicación 14, en solución o en forma liofilizada; y una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada”*, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

- La reivindicación 23 no es clara porque menciona en la etapa (d) que la vacuna o el agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto contra el cáncer que sea personalizado para un individuo específico se podría *“formular”*, lo cual incorpora elementos de un método de tratamiento que está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 lit (d) D486. Se le sugiere al solicitante eliminar dicha referencia.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

## 5.2. Descripción

- Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Al respecto, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2021/0007233 del 31 de mayo de 2021) no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de las siguientes invenciones: (1) un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 cuando está en un complejo con una molécula de MHC, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional del mismo; (2) una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, caracterizada porque dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 o un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 cuando está en un complejo con

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

una molécula de MHC; y un vehículo, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable; (3) un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36, caracterizado porque el método comprende poner en contacto las células cancerosas con la línea celular de linfocitos T como se define en las Reivindicaciones 9 o 10; (4) un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, caracterizado porque comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleotido, y (b) detectar la unión del anticuerpo el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a células de la muestra de tejido del sujeto, e identificar así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 en células de la muestra de tejido del sujeto, en donde el anticuerpo el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconocen específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 o (ii) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 cuando está en un complejo con una molécula de MHC; (5) un kit caracterizado porque comprende: una composición farmacéutica que contiene el péptido o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 5, la línea de células recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 6, la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la Reivindicación 9, la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 10, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 13 o el receptor de linfocitos T soluble de acuerdo con la Reivindicación 14, en solución o en forma liofilizada; y una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada; y (6) un método *in vitro* para producir una vacuna o un agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto contra el cáncer que sea personalizado para un individuo específico, en que dicho método comprende: a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presentados por una muestra de tumor de dicho individuo; b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación a los tejidos normales; c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en la muestra de tumor del individuo en donde uno de dichos péptidos del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO. 36; y d) fabricar y/o formular la vacuna o el agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto con base en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de enero de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

| Ítem | Documento    | Título                                                                                                                    | Fecha de publicación |
|------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2017009400 | “Novel peptides and combination of peptides for use in immunotherapy against epithelial ovarian cancer and other cancers” | 19 de enero de 2017  |



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

|    |                                                     |                                                                                                                                      |                     |
|----|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| D2 | Löffler, M. W. et al., <i>Journal of Hepatology</i> | "Personalized peptide vaccine-induced immune response associated with long-term survival of a metastatic cholangiocarcinoma patient" | 07 de julio de 2016 |
|----|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|

D1<sup>1</sup> divulga péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células empleadas en métodos inmunoterapéuticos contra el cáncer, particularmente péptidos epítomos de células T que pueden ser componentes activos de composiciones farmacéuticas y vacunas que estimulan respuestas antitumorales (Pág. 1, Líneas 3 a 6).

D2<sup>2</sup> divulga un enfoque inmunoterapéutico experimental en un paciente con colangiocarcinoma intrahepático metastásico tratado con una vacuna multipéptidica personalizada (Página 849, Resumen).

## 7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

### 7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) refiere a: *"Un péptido sintético o recombinante, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, y porque consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo"*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                           | D2                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 | Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Página 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona ligandos naturales de HLA de clase I identificados en muestras tumorales, los cuales fueron evaluados por espectrometría de masas. Además, se divulga el diseño de una vacuna antitumoral personalizada basada en ligandos HLA mutados. La vacuna se diseñó en base a WES, secuenciación del transcriptoma completo (WTS) y análisis del ligandoma HLA de los tumores y células T específicas de la vacuna funcionales e inducidas a largo plazo. Sorprendentemente, el tumor no hizo más metástasis y el paciente actualmente no tiene tumor, cinco años después del diagnóstico inicial y 41 meses después del inicio de la vacunación, lo que sugiere efectividad terapéutica (Pagina 852, Col. Izq. Párr. 2 – Col. Der. Párr. 1 a 3).

Por otro lado, D2 menciona el péptido APAAWLRSA (Datos suplementarios Tabla 17) el

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2017009400A1/en?q=WO+2017%2f009400>

<sup>2</sup>Löffler, M. W. et al., 2016. Personalized peptide vaccine-induced immune response associated with long-term survival of a metastatic cholangiocarcinoma patient. *Journal of Hepatology*, Volumen 65, Páginas 849 – 855. Recuperado desde: 10.1016/j.jhep.2016.06.027.



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

|              |           |   |
|--------------|-----------|---|
| SEQ_ID_NO_36 | APAAWLRSA | 9 |
| PEPTIDO_D2   | APAAWLRSA | 9 |
|              | *****     |   |

**Alineamiento 1:** Entre el péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud y el péptido de la Tabla 17 suplementaria del D2.

La reivindicación dependiente 2 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 3 (NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) refiere a: *“El péptido sintético o recombinante de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                           | D1                                                                                                                                                      | D2                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 e incluye enlaces no peptídicos | Un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 que incluye enlaces no peptídicos (Página 11, Tabla 1 - Página 127, Reiv. 1 y 5). | Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Página 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO 1 a 549 (Pág. 127, Reiv. 1) y dichas secuencias de péptidos son capaces de unirse al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II y son capaces de ser reconocidas por células CD4+ o CD8+ (Pág. 127, Reiv. 2). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

|                      |            |    |
|----------------------|------------|----|
| SEQ_ID_NO_36         | APAAWLRSA- | 9  |
| WO_2017_009400_A1_82 | APAAWLRSAA | 10 |
|                      | *****      |    |

**Alineamiento 2:** Entre el péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud y el péptido SEQ ID NO: 82 del documento D1 (WO\_2017\_009400\_A1\_82).

Por otro lado, D1 menciona péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Págs. 9 a 23, Tablas 1 a 4), los cuales se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 24, Párr. 4), y pueden hacer parte de una proteína de fusión, en particular fusionada a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena no variable asociada al antígeno HLA-DR (li), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

células dendríticas (Pág. 24, Párr. 5). En realizaciones particulares se indica que el péptido o variante puede ser modificado aún más para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente. Los métodos para conseguir esa optimización de una secuencia peptídica son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la introducción de enlaces peptídicos inversos o enlaces no peptídicos. En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica. Esta estrategia implica la síntesis de pseudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH<sub>2</sub>-NH-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -COCH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>SO-. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH<sub>2</sub>-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH<sub>3</sub> (Pág. 47, Párr. 5 y 6 - Pág. 48, Párr. 1 y 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el péptido divulgado en D1 consiste en que, la molécula empleada en la solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no presenta pruebas técnicas para un péptido SEQ ID NO: 36 que incluya enlaces no peptídicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en D1 con el fin obtener un péptido alternativo?

Sin embargo, D2 ya sugería un péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Datos suplementarios Tabla 17) el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA del D2 y las enseñanzas para modificar péptidos inmunogénicos de unión a HLA de clase I para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga los ácidos nucleicos que codifican un péptido inmunogénico o una variante del mismo de acuerdo con la invención; el vector de expresión que expresa dichos ácidos nucleicos; un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico que comprende cultivar una célula huésped, y aislar el péptido o una variante del mismo de la célula huésped o su medio de cultivo (Pág. 28, Párr. 4 y 5 – Pág. 29, Párr. 4 y 5); y un kit que comprende: (a) un recipiente que contiene una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en solución o en forma liofilizada; (b) opcionalmente un segundo recipiente que contiene un diluyente o una solución reconstituyente para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para (i) uso de la solución o (ii)

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

reconstitución y / o uso de la formulación liofilizada. El kit puede comprender además uno o más de (iii) un tampón, (iv) un diluyente, (v) un filtro, (vi) una aguja o (v) una jeringa. El recipiente es preferiblemente una botella, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; y puede ser un contenedor multiuso (Pág. 91, Párr. 5 y 6).

Finalmente, D1 proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno HLA restringido, en el que el anticuerpo es preferiblemente un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo quimérico (Págs. 81 a 85). Finalmente, D1 menciona un receptor de linfocito T recombinante, soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, el ácido nucleico que codifica un TCR recombinante, el vector de expresión capaz de expresar dicho ácido nucleico, la célula huésped que comprende dicho vector de expresión y, el método de producción de dicho TCR recombinante (Pág. 86, Párr. 2 y 3 – Pág. 132 y 133, Reiv. 30 a 35) y, un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO 1 a 549, comprendiendo el método administrar al paciente un número eficaz de células T producidas según la presente invención (Pág. 26, Párr. 3).

Las reivindicaciones dependientes 4 a 7, 10 a 13, 15 a 18, 21 y 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 8 (NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) refiere a: “Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                       | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | D2                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activados que comprende:                                                                                                                                       | Un método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activos que comprende (Pág. 128, Reiv. 12).                                                                                                                                                                                                                                           | No menciona                                                                                                                    |
| (i) proporcionar linfocitos T <i>in vitro</i>                                                                                                                                                                    | Contactar <i>in vitro</i> células T con células presentadoras del antígeno o un constructo artificial que imita una célula presentadora del antígeno por un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una manera específica para el antígeno en donde el antígeno es un péptido de SEQ ID NO: 82 (Pág. 128, Reiv. 12). | Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Pagina 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). |
| (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I humanas cargadas de antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada, en donde dicho antígeno es el péptido de SEQ ID NO: 36 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |
| (iii) poner en contacto linfocitos T <i>in vitro</i> con un antígeno cargado en moléculas MHC de clase I humanas que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada.               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                |



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

|                                           |                                                                               |             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| (iv) aislar dichos linfocitos T activados | Obtener el linfocito T activo producido por este método (Pág. 128, Reiv. 13). | No menciona |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que, divulga un método *in vitro* para producir linfocitos T activos que comprende: Contactar *in vitro* células T con células presentadoras del antígeno o un constructo artificial que imita una célula presentadora del antígeno por un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una manera específica para el antígeno en donde el antígeno es un péptido seleccionado de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 128, Reiv. 12) y obtener el linfocito T activo producido por este método (Pág. 128, Reiv. 13). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1,

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8 y el método divulgado en el D1, consiste en que, la molécula empleada para la estimulación en la solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal (Alineamiento 2).

El efecto técnico asociado a un método *in vitro* que emplee dicha molécula es generar inmunogenicidad *in vitro* obteniendo más de un 70% de líneas celulares de linfocitos T específicas para dicho péptido (Pág. 208, Tabla 11a).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 para obtener líneas de células T contra un péptido específico?

Sin embargo, D2 ya sugería un péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Datos suplementarios Tabla 17) el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1).

Adicionalmente, D1 ya se refiere a un protocolo específico para el análisis de la inmunogenicidad de los ligandos de unión al HLA clase I, que comprende el aislamiento de las células T a partir de la sangre de donantes sanos empleando perlas magnéticas CD8, la obtención de células presentadoras del antígeno artificiales unidas a los péptidos de unión a MHC clase I allí descritos y, la activación de los linfocitos citotóxicos mediante la estimulación por contacto de los péptidos presentados por dichas células (Pág. 106, líneas 12 a 25). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia de D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA del D2 en el método *in vitro* para producir linfocitos T



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

activos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 9 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 8, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 19 (NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) refiere a: *“Un método in vitro para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto, caracterizado porque comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido, y (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | D2                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método <i>in vitro</i> para diagnosticar cáncer en una muestra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Método para diagnosticar cáncer (Pág. 86, Párr. 3 - Pág. 99, Párr. 2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No menciona                                                                                                                    |
| (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de un sujeto, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido                                                                                                                     | Obtener una muestra de tejido de un sujeto que padece cáncer (Pág. 99, Párr. 2 y 3).<br><br>Se emplea un anticuerpo para ensayos de diagnóstico el cual se marca con un radionucleótido o con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes (Pág. 86, Párr. 4 - Pág. 87, Párr. 1).                                                                                                                              | No menciona                                                                                                                    |
| (b) detectar la unión de la molécula de unión a las células de la muestra de tejido del sujeto, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que comprende la SEQ ID NO: 36 en las células de la muestra de tejido del sujeto, en donde la molécula de unión reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 | Detección de ciertos péptidos por medio de anticuerpos (Pág. 99, Párr. 3).<br><br>Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención (Pág. 29, Párr. 3 - Pág. 129, Reiv. 15).<br><br>Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (Pág. 129, Reiv. 1). | Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Pagina 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). |

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga un método para diagnosticar diferentes tipos de cáncer a partir de los péptidos inmunogénicos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 549 (Págs. 9 a 23 – Tablas 1 a 4 - Pág. 24, Párr. 3 – Pág. 86, Párr. 3). Dado que, los péptidos se generaron a partir de células cancerígenas y que se determinó que estos péptidos no están presentes o se encuentran en niveles



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

más bajos en los tejidos normales, estos péptidos pueden usarse para diagnosticar la presencia de un cáncer. Los péptidos se detectan por medio de anticuerpos, espectrometría de masas u otros métodos conocidos en la técnica (Pág. 99, Párr. 2). Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo principal de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención. Generalmente, el anticuerpo se marca con un radionucleótido para que el tumor pueda localizarse mediante inmunoescintigrafía o se pueden marcar con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes. Los métodos para la detección de sondas incluyen, entre otros, microscopía de fluorescencia, luz, confocal y electrónica; espectroscopia y formación de imágenes por resonancia magnética; fluoroscopia, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones. Las sondas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína, rodamina, eosina y otros fluoróforos, radioisótopos, oro, gadolinio y otros lantánidos, hierro paramagnético, flúor-18 y otros radionucleidos emisores de positrones (Pág. 86, Párr. 4, Pág. 87, Párr. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el método *in vitro* para diagnosticar cáncer divulgado en D1 consiste en que la molécula de unión se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido que tiene una longitud de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal (Alineamiento 2) .

No hay evidencia de que el incluir específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 36 proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que péptidos inmunogénicos epítomos de linfocitos T para el diagnóstico del cáncer, ya habían sido previstos en dicha anterioridad (Págs. 9 a 23 – Tablas 1 a 4)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para diagnosticar cáncer conocido en D1 con el fin de obtener un método *in vitro* para diagnosticar cáncer alternativo?

Sin embargo, D2 ya sugería un péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Datos suplementarios Tabla 17) el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA del D2 en el método *in vitro* para diagnosticar diferentes tipos de cáncer de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 20 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 23 (NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) refiere a: “Un método *in vitro* para producir una vacuna o un agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto contra el cáncer que sea personalizado para un individuo específico, en que dicho método comprende: a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presentados por una muestra de tumor

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

de dicho individuo; b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación a los tejidos normales; c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en la muestra de tumor del individuo en donde uno de dichos péptidos del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO. 36; y (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                             | D1                                                                                                                                                                                                                      | D2                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método <i>in vitro</i> para producir una vacuna en que dicho método comprende:                                                                                                                      | Un método para producir una vacuna que comprende: (Pág. 130, Reiv. 21)                                                                                                                                                  | Un método para producir una vacuna personalizada multi peptídica (Pags. 850 – 853, Resultados).                                |
| a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAPs) presentados por una muestra de tumor                                                                                                              | a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual (Pág. 130, Reiv. 21)                                                                                   | No menciona                                                                                                                    |
| b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación a los tejidos normales; | b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido pre-escaneados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; (Pág. 130, Reiv. 21) | No menciona                                                                                                                    |
| c) seleccionar al menos un péptido del archivo de péptidos que coincida con un TUMAP identificado en donde uno de dichos péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 36; y                                    | c) Seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el TUMAP identificado en el paciente y (Pág. 130, Reiv. 21)                                                                                        | Péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Pagina 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). |
| d) fabricar la vacuna o la composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto que sean personalizadas basadas en el paso c).                                                                   | d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21)                                                                                                                       | No menciona                                                                                                                    |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 23, ya que, divulga un método para producir una vacuna que comprende: a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual; b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido pre-escaneados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; c) seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el TUMAP identificado en el paciente y d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21) en donde el archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 132, Reiv. 27) y, el péptido SEQ ID NO: 82 referido como componente de dicho archivo de D1, contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento 2.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 23 y el método divulgado en D1, consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia de D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

No se evidencia un efecto técnico asociado a una vacuna que comprenda dicha secuencia ya que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para obtener una vacuna personalizada a base de péptidos o células. Aunado a lo anterior, tampoco existe evidencia que permita establecer que, cualquier formulación resultante de este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 para obtener un método alternativo?

Sin embargo, D2 ya sugería un péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA (Datos suplementarios Tabla 17) el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1).

Adicionalmente, D1 se refiere a un protocolo específico para la identificación del archivo de péptidos que comprende aproximaciones de genómica funcional integrada que combinan análisis de la expresión génica, espectrometría de masas e inmunología de células T, dicha aproximación asegura que solo los TUMAPs que estén realmente presentes en un alto porcentaje en los tumores y sean mínimamente expresados en tejidos normales, sean escogidos para el análisis (Pág. 94, líneas 26 a 28 y Pág. 95, líneas 1 y 2) y, señala que, la lista de secuencias inmunogénicas contiene péptidos con perfiles de expresión génica relacionados a mutaciones somáticas que son determinadas por comparación con los genomas de las líneas germinales de las células de sangre periférica (PBMC) y que los péptidos identificados de *novo* pueden ser evaluados por su inmunogenicidad y, de ser este parámetro adecuado, pueden ser seleccionados para la inclusión en la vacuna (Pág. 97, líneas 1 a 27). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia de D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido inmunogénico de unión a HLA de clase I caracterizado por la secuencia de aminoácidos APAAWLRSA del D2 en el método para la generación de vacunas personalizadas de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 23. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 24 a 29 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

## 8. Conclusión

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

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

| Ítem | Documento                                              | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2017009400                                           | 1 y 2                      | Novedad              |
| D1   | WO2017009400                                           | 3 a 13, 15 a 29            | Nivel inventivo      |
| D2   | Löffler, M. W. et al.,<br><i>Journal of Hepatology</i> | 3 a 13, 15 a 29            | Nivel inventivo      |

### 9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 19 de mayo de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo.*

*Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:*

- se limita la Reivindicación 1 a un péptido sintético o recombinante que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;*
- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 3, 10 a 14, 16 a 20, 22 y 24 a 29, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 2, páginas 130, 145, 122, 130 y 169 del Capítulo Descriptivo y en las Reivindicaciones 25 a 27, 29, 31 y 32 de la publicación internacional WO2018138257 (...).”*

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que se reclama, en primer lugar, una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que es reactivo con un ligando HLA, caracterizada porque dicho ligando es un péptido de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36; y, en segundo lugar, un anticuerpo que reconoce específicamente el péptido de SEQ ID NO: 36, cuando está unido a una molécula MHC, los cuales son productos que no se encuentran relacionados con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud, asociado a la caracterización de las propiedades inmunogénicas de la secuencia peptídica caracterizada por la SEQ ID NO: 36. Aunado a lo anterior, esta Oficina, se permite reiterarle al solicitante, que en particular el reclamar moléculas de unión del tipo anticuerpos o TCRs, de manera tan general, abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la presente invención, y resultan especulativas frente a su capacidad de reconocer y ser reactivas con un ligando HLA particular. Además, se le recuerda al solicitante que de acuerdo con los lineamientos de esta Oficina, es indispensable definir un anticuerpo o un TCR en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, es decir indicando en el caso de un anticuerpo, la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada (VH) y de la cadena ligera (VL), o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la VH y la VL. En el caso de un TCR, este se debe definir adecuadamente en términos de la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) que caracteriza la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. Por consiguiente, las objeciones por Art. 30 D486 se mantienen, de acuerdo con las consideraciones expuestas en detalle en el numeral 5.1 del presente Oficio.



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la materia reclamada, en donde manifestó que *“Por último, dado que se introdujeron reivindicaciones dirigidas a un anticuerpo y a un TCR, con el propósito de avanzar en el trámite de la solicitud, considero que puede ser útil proporcionar argumentos en apoyo de estas reivindicaciones.*

*a- Los métodos de identificación de anticuerpos y de generación de anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica. El pasaje del texto desde el segundo párrafo de la página 138 hasta el final de la página 140 de la solicitud PCT se refiere a dichas técnicas.*

*En cuanto a los TCRs, la identificación, el aislamiento y la expansión de los TCRs, que reconocen específicamente ciertos antígenos, se ha convertido en una técnica establecida en el arte. Las técnicas de obtención de TCRs que reconocen específicamente ciertos antígenos con alta afinidad están disponibles en el arte desde hace muchos años. El pasaje de texto desde el final de la página 112 hasta el final de la página 118 de la solicitud PCT se refiere a los métodos en la técnica sobre cómo expresar dichos TCRs (...).*

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en las reivindicaciones 10, 13, 15 a 18 modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022), no presenta suficiencia en la memoria descriptiva. En este sentido, se le aclara al solicitante que el objeto principal de la presente solicitud es el desarrollo de un péptido recombinante o sintético derivado del gen *MMP11* que consiste en la SEQ ID NO: 36, para el cual se reportan datos relacionados con la generación de poblaciones de linfocitos T endógenas cebadas capaces de reconocer y unirse al complejo multímero/SEQ ID NO: 36 (Ejemplos 3 y 5 - Radicado N° NC2021/0007233 el 31 de mayo de 2021). En contraste, el generar los productos y procesos mencionados en el numeral 5.2 del presente Oficio, representan modalidades secundarias de la presente solicitud, que resultan en invenciones especulativas carentes de características técnicas esenciales estructurales/funcionales y de pruebas técnicas que demuestren su reactividad con un ligando HLA en particular. Aunado a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que dichas invenciones de producto y proceso resultan en otro concepto inventivo, enfocado a resolver otros problemas técnicos diferentes al planteado en la presente invención. Vale subrayar, que esta Oficina no consideró pertinente efectuar una afectación por unidad de invención (Art. 25 D486), debido a que, la memoria descriptiva no divulga la materia reclamada de una manera suficientemente completa y, en consecuencia, no le permite a la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente ejecutar o reproducir la materia reclamada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la normatividad de otras jurisdicciones que dan soporte a las definiciones de anticuerpos y TCRs de la presente invención, en donde manifestó que *“b- Ahora bien, me permito señalar que otras jurisdicciones tienen normativas que le permiten a los solicitantes definir estructuralmente anticuerpos y TCRs mediante la estructura del péptido/epítipo que reconocen específicamente como en la presente invención. Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre la decisión T 18/09 de la Sala de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes (EPO). Dicha Sala analizó la reivindicación independiente que se muestra a continuación:*

*“13. Un anticuerpo aislado o una porción del mismo que se une específicamente a:*  
*(g) el polipéptido neutrocina-alfa de longitud completa (secuencia de aminoácidos de los residuos 1 a 285 de la SEQ ID NO: 2); o*

Página 16 de 21



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

*(h) el dominio extracelular del polipéptido neutrocina-alfa (secuencia de aminoácidos de los residuos 73 a 285 de la SEQ ID NO: 2) (Mi traducción) (...)*".

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, los argumentos referidos por el solicitante no tienen procedencia con relación al análisis realizado basado en la legislación vigente en la oficina colombiana, en razón a que, la norma supranacional vigente para el análisis de solicitudes de patente en Colombia corresponde a la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, y ninguna jurisprudencia argumentada por el solicitante corresponde a dicha jurisdicción.

Aunado a lo anterior, los ejemplos suministrados en la argumentación como casos a ser considerados en otras jurisdicciones, se refieren a productos y procesos específicos para la obtención de anticuerpos que reconocen epítopes particulares dentro de un antígeno, lo cual, no corresponde con lo reclamado en las reivindicaciones modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022), puesto que, dichas cláusulas se refieren a moléculas de unión que reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en complejo con un péptido de secuencia particular (SEQ ID NO: 36), es decir que, no están direccionadas a la protección de un anticuerpo o un TCR específico, sino a cualquier proteína de unión, que tenga como blanco una molécula de MHC en complejo con dicho péptido, dentro de las cuales, se encuentran aquellas ya conocidas, como bien lo señala la descripción de la presente solicitud, al afirmar que: *"Las mezclas de péptidos HLA de las muestras de tejido congeladas instantáneamente se obtuvieron por inmunoprecipitación de tejidos sólidos siguiendo un protocolo ligeramente modificado (Falk et al., Nature 351 (1991): 290-296; Seeger et al., Immunogenetics 49 (1999): 571-576) con el anticuerpo específico de HLA-A\*02 BB7.2, el anticuerpo específico de HLA-A, B y C W6/32 (...)"* (Pág. 177, Párr. 2), que han sido obtenidos por métodos conocidos como bien se menciona en la descripción: *"En WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752, y en publicaciones (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003) se dan a conocer métodos para producir tales anticuerpos y complejos mayores de histocompatibilidad de clase I monocatenarios, así como otras herramientas para la producción de tales anticuerpos, que a efectos de la presente invención se incorporan todos de forma explícita en su integridad"* (Pág. 145, Párr. 4 – Pág. 146, Párr. 1). En consecuencia, no hay lugar a reconsiderar la objeción por falta de suficiencia para las reivindicaciones 10, 13, 15 a 18 modificadas, dado que, no existe dentro de la presente solicitud ninguna modalidad que describa la obtención y evaluación de dichos productos, ni se refiere alguna secuencia biológica empleada en su producción o que caracterice dichas moléculas, lo cual, según las directrices establecidas por esta Oficina, se considera un requisito indispensable para la reproducción de métodos relativos a la obtención de moléculas de unión específicas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la presente solicitud, en donde manifestó que *"En relación con el nivel inventivo, me permito diferir de la posición del Despacho por lo siguiente:*

*i) En el primer examen, el Despacho ha objetado el nivel inventivo basándose en la divulgación del péptido APAAWLRSAA en el documento WO 2017/009400, denotado como D1. El péptido divulgado en D1 es diferente, ya que contiene una alanina adicional en el extremo C.*

*Ahora, el Despacho ha alegado en el segundo examen que añadir un aminoácido a un péptido de 9 aminoácidos no supondría ninguna diferencia. Para un péptido corto de sólo 9 aminoácidos, tal afirmación es bastante sorprendente, ya que no se ajusta a las expectativas de la persona medianamente versada en la materia. Además del hecho de*

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

*que el Despacho no explicó la motivación de dicha persona según el enfoque problema-solución, tampoco aportó ninguna prueba para dicha objeción.*

*Así, aunque la carga de la prueba seguía recayendo en el Despacho y aunque esta cuestión no tiene especial relevancia para la evaluación del nivel inventivo, el Solicitante se ha esforzado por aportar pruebas de que la argumentación del Despacho es incorrecta. El Solicitante ha presentado datos adicionales que demuestran que la presencia de un aminoácido adicional en el extremo C de un péptido, ejemplificado por el péptido YLLPAIVH, supone una diferencia drástica: mientras que el péptido más largo se presenta en la mayoría de los tejidos sanos y en los tejidos cancerosos, el péptido más corto se presenta específicamente en el páncreas, y se detecta una señal baja en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.*

*En el segundo examen, Despacho se remite en primer lugar a la divulgación en D1, en la que se afirma que un ligando del MHC I puede tener hasta 12 aminoácidos de longitud. En consecuencia, sería "posible" que el péptido fuera APAAWLRSAA. Este argumento es una simple retrospectiva; el Despacho debería, en cambio, seguir el enfoque problema/solución (...)"*

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que los argumentos por nivel inventivo para el péptido reclamado en la reivindicación 1 no son procedentes, en razón a que, como se mencionó en el examen de patentabilidad, el péptido recombinante o sintético que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 reclamado, no es nuevo, a la luz de las enseñanzas de D2 como se demostró en detalle en el numeral 7.1 del presente Oficio. No obstante, esta Oficina se permite manifestar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 29 modificadas (Radicado N° NC2021/0007233 el 19 de octubre de 2022), que incluye la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, tal y como se muestra en detalle en el numeral 7.2 del presente Oficio.

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

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma bídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Página 18 de 21



Oficio N° **19094** de **25 de noviembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|---|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| NC2021/0007233                                                                                                      |                                                                       | 1°                                              | -                                      | 2°                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                         | 3°                                     | X            | Revoca                                        | - |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| PCT/EP2018/051952                                                                                                   |                                                                       | 26 de enero de 2018                             |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |                                        | Presentación |                                               |   |
| 27/01/2017                                                                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH                                                                                       |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Art. 14                                                                                                             | -                                                                     | Art. 15                                         | 14                                     | Art. 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                         | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              | -                                             |   |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        | 1 a 13, 15 a 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | IMMUNOGENIC PEPTIDE, MATRIX METALLOPROTEINASE 11, MMP11, APAAWLRSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A61K 39/00, C07K 14/705, C07K 14/47, C07K 7/06, C07K 7/08 |                                        |              |                                               |   |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |                                        |              | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |   |
| SIPI                                                                                                                | CO NC2018/0000252                                                     | 12/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              | A                                             |   |
|                                                                                                                     | CO NC2019/0013483                                                     | 12/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
|                                                                                                                     | CO NC2019/0013484                                                     | 12/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
|                                                                                                                     | CO NC2019/0013485                                                     | 12/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
|                                                                                                                     | CO NC2019/0013486                                                     | 12/01/2018                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| ISA EPO                                                                                                             | WO03014151                                                            | 20/02/2003                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              | A                                             |   |
|                                                                                                                     | WO2005017102                                                          | 24/02/2005                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| STN                                                                                                                 | WO 2007042169                                                         | 19/04/2007                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                           |                                        |              | A                                             |   |
|                                                                                                                     | WO 2012048291                                                         | 12/04/2012                                      | -                                      | SEQID: 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |                                        |              |                                               |   |
| PatentLens                                                                                                          | WO2017009400                                                          | 19/01/2017                                      | 3 a 13, 15 a 29/SEQ ID NO: 36          | SEQ ID NO: 82 (100%).<br>(Pág. 6, líneas 16 a 21).<br>(Págs. 9 a 23 – Tablas 1 a 4).<br>(Pág. 24, Párr. 2, 4 y 5).<br>(Pág. 26, Párr. 3).<br>(Pág. 28, Párr. 4 y 5 – Pág. 29, Párr. 4 y 5).<br>(Pág. 47, Párr. 5 y 6 – Pág. 48, Párr. 1 y 2).<br>(Pág. 86, Párr. 2 y 3 – Pág. 132 y 133, Reiv. 30 a 35).<br>(Pág. 91, Párr. 5 y 6).<br>(Pág. 97, líneas 1 a 27).<br>(Pág. 99, Párr. 2 y 3).<br>(Pág. 106, líneas 12 a 25).<br>(Pág. 127, Reiv. 1 y 5).<br>(Pág. 128, Reiv. 12 y 13).<br>Pág. 129, Reiv. 1 a 15).<br>(Pág. 130, Reiv. 21). |                                                           |                                        |              | Y                                             |   |



Oficio N° 19094 de 25 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (Pág. 132, Reiv. 27)                                             |      |
| Google Patents                                                                                                                                                                                                                            | EP2547691B1                                                    | 29/06/2016                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                | A    |
|                                                                                                                                                                                                                                           | WO2015018805                                                   | 12/02/2015                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                |      |
| IEDB                                                                                                                                                                                                                                      | Löffler, M. W. <i>et al.</i> ,<br><i>Journal of Hepatology</i> | 07/07/2016                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 a 13, 15 a 29/ SEQ ID NO: 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (Página 852, Col. Izq. Párr. 2 - Datos suplementarios Tabla 17). | X, Y |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                  |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.                                                                                                                                       |                                                                | Löffler, M. W. <i>et al.</i> , 2016. Personalized peptide vaccine-induced immune response associated with long-term survival of a metastatic cholangiocarcinoma patient. <i>Journal of Hepatology, Volumen 65, Paginas 849 – 855</i> . Recuperado desde: 10.1016/j.jhep.2016.06.027. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| O                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de <a href="http://xxxxxxx">http://xxxxxxx</a> .                                                                                                           |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| <sup>(2)</sup> Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                           |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                                                                   |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | “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. |                                                                  |      |
| “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.                                                                                                                |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.                                                                                                                                                                          |                                                                  |      |
| “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. |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | “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.                                                                                       |                                                                  |      |
| “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.                                                                                                      |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |
| Fecha del reporte de búsqueda: 16/11/2022                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |      |