

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

Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

Señores  
**CYTOIMMUNE THERAPEUTICS, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “INMUNOTERAPIA CON CÉLULAS CAR DE ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/022639.

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 15 de marzo de 2019.

**PRIORIDAD:** US 62/644,343 16 de marzo de 2018.

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. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevas terapias, incluyendo nuevas inmunoterapias de combinación para la enfermedad en recidiva y/o refractaria.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona vectores que cuando se expresan en células inmunes citolíticas, dan como resultado tanto la expresión de (1) un CAR que se dirige a antígenos asociados a tumores, como (2) la secreción de un anticuerpo biespecífico que en un extremo reconoce NKG2D expresado tanto en células inmunes innatas como en células inmunes citolíticas específicas de antígeno y, en el otro extremo, se dirige a antígenos asociados a tumores.

### **2. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de octubre de 2020, bajo el radicado N° NC2020/0012504.

### **3. Excepción de Patentabilidad**

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No serán patentables:*

*(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.*

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 21 a 27 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método *in vivo* para inhibir el crecimiento de una célula cancerosa o un tumor que expresa un antígeno canceroso o tumoral, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula cancerosa o el tumor con la célula aislada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, donde dichas células aisladas son autólogas o alogénicas para un sujeto que está siendo tratado; además, dicho método comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una terapia citorreductora o quimioterapia o terapia que regula de manera ascendente la expresión de un antígeno objetivo.

Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

#### 4. De la solicitud de patente

##### 4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "CONSTRUCTO DE EXPRESIÓN QUE COMPRENDE UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO ANTI-BCMA Y UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO ANTI-NKG2D Y ANTI-SLAMF7".

##### 4.2. 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 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un vector caracterizado porque comprende un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) y un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico (BsAb); sin embargo, la solicitud no ha explorado un CAR que comprenda un dominio de unión al antígeno de cualquier anticuerpo dirigido contra cáncer o tumor; de igual manera tampoco ha explorado un anticuerpo biespecífico que comprenda un primer dominio de unión a NKG2D y un segundo dominio de unión dirigido a cualquier antígeno. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales, tanto funcionales como estructurales. Se le sugiere al solicitante incluir las características técnicas del dominio de unión al antígeno del CAR, es decir, mencionando que el anticuerpo dirigido a cáncer o tumor es un anticuerpo scFv anti-BCMA y las diferentes partes estructurales del CAR; asimismo, definir las características del segundo dominio de unión del BsAb, incluyendo que este está dirigido a SLAMF7 (CS1 o CD319).
- La reivindicación 7 no es clara porque, refiere de manera opcional el segundo dominio de unión al antígeno del anticuerpo biespecífico, cuando precisamente la molécula reclamada tiene la capacidad de unirse de manera específica y simultánea a dos antígenos. Adicionalmente, dicha caracterización no permite establecer el tipo de enlazador de los dos fragmentos variables monocatenarios scFv anti-NKG2D y anti-SLAMF7. Se sugiere eliminar los términos imprecisos e incluir las características técnicas completas de la modalidad del producto reclamado.

Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

- Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras ya que, reclaman un vector de expresión BsAb-CAR, donde el promotor es caracterizado de manera opcional, lo cual es incoherente, puesto que, el objeto de la materia reclamada corresponde a un constructo de expresión de polinucleótidos, por lo tanto, es necesaria la presencia del promotor como regulador de la expresión. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 2, 3, 7 a 9, 14 y 16 a 18 no son claras ya que, emplean los términos “y/o” y “opcionalmente” precediendo una característica, los cuales no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se le recuerda al solicitante que las características técnicas estructurales esenciales deben estar contenidas en la reivindicación independiente, y las demás, si son verdaderas modalidades en reivindicaciones dependientes. Para el presente caso, se sugiere sustituir los términos opcionales o no limitativos, por expresiones concretas.
- Las reivindicaciones 3 a 7, 17 y 18 no son claras porque la expresión “y/o un equivalente de cada uno de ellos” es ambigua e impide establecer el tipo de elemento incluido en el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar dicha expresión de las reivindicaciones señaladas.
- Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras ya que, se refieren a un “*complejo aislado*”, sin embargo, dicha denominación no permite establecer a qué tipo de producto corresponde la materia reclamada. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 20 no es clara porque, hace referencia a “*El método de conformidad con la reivindicación 18*”, sin embargo, la reivindicación 18 no se refiere a un método, sino a un complejo aislado, por lo tanto dicha referencia es incoherente. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 28 no es clara porque, reclama un “*kit*” que comprende una composición farmacéutica, sin mencionar los componentes de dicho kit, y además, emplea la expresión “*e instrucciones de uso*”, lo cual no es una característica técnica de este y, adicionalmente, corresponde a materia no patentable conforme al Artículo 14 de la Decisión 486. Se le recuerda al solicitante que un kit de partes está conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales que forman una unidad funcional dirigida a un único propósito o efecto técnico. Por lo que, se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a instrucciones de uso, y limitar el objeto reclamado a las características técnicas de este.

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

#### 4.3. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesarios presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, en castellano, para dar cumplimiento a lo establecido.

Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de marzo de 2018, 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   | WO2016154585 | “Anti-MICA antigen binding fragments, fusion molecules, cells which express and methods of using” | 29 de septiembre de 2016 |
| D2   | WO2016154055 | “Vector formulations”                                                                             | 29 de septiembre de 2016 |

D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que se unen específicamente a MICA, así como receptores de antígenos quiméricos (CAR) o un captador biespecífico de células T (BiTE) que comprenden dichos anticuerpos anti-MICA. (Pág. 2, Párr. [0004]).

D2<sup>2</sup> divulga un vector viral comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), un polipéptido receptor de células T modificado por ingeniería genética o un polipéptido acoplador de células T biespecífico (Pág. 3, Líneas 22 a 24).

6. 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.

6.1. 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 (NC2020/0012504 del 6 de octubre de 2020) se refiere a: *“Un vector caracterizado porque comprende: un polinucleótido que codifica un receptor de antígeno quimérico (“CAR”, por sus siglas en inglés) que comprende: (a) un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo dirigido contra un cáncer o un tumor; (b) un dominio de bisagra; (c) un dominio transmembrana; (d) y un dominio intracelular; y un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a antígeno que reconoce y se une a células citolíticas grupo 2 miembro D (“NKG2D”, por sus siglas en inglés)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un vector caracterizado porque comprende: un polinucleótido que codifica un CAR que comprende: (a) un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo dirigido contra un cáncer o un tumor; (b) un dominio de bisagra; (c) un dominio transmembrana; (d) y un dominio intracelular; y un | Vector que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un CAR que comprende un dominio de unión al antígeno anti-MICA; una región transmembrana; un dominio de señalización del receptor de células T intracelular; un dominio bisagra y transmembrana; y un |

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016154585A1/en?q=WO2016154585>

<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016154055A1/en?q=WO2016154055+>



Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a antígeno que se une a NKG2D. | polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a NKG2D (Pág. 10, Párr. [0035]; Pág. 3, Párr. [0007]; Pág. 9, Párr. [0030]). |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente, las características esenciales del vector de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que se refiere a vectores que comprenden una secuencia de polinucleótidos que codifican un receptor de antígenos quiméricos (CAR) (Pág. 10, Párr. [0035]), el cual comprende un dominio de unión al antígeno anti-MICA; una región transmembrana un dominio de señalización del receptor de células T intracelular CD3 zeta; un dominio bisagra CD8, y una región de señalización coestimuladora 4-1BB (Pág. 3, Párr. [0007]; Pág. 4, Párr. [0016]); además, un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a NKG2D (Pág. 9, Párr. [0030]). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

6.2. 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 dependiente 2 (NC2020/0012504 del 6 de octubre de 2020) refiere a: *“El vector de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el CAR comprende: (a) un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo dirigido a un cáncer o tumor; (b) un dominio de bisagra CD8 α; (c) un dominio transmembrana de CD8 α; (d) una región de señalización coestimuladora de CD28 y/o una región de señalización coestimuladora de 4-1BB; y (e) un dominio de señalización de CD3 zeta”*. 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 vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR que comprende:                                                 | Vector que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un CAR que comprende: (Pág. 10, Párr. [0035])             | Un vector viral comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica CAR que comprende (Pág. 3, Líneas 22 a 24) |
| (a) un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo dirigido a un cáncer o tumor;                                            | un dominio de unión al antígeno anti-MICA (Pág. 3, Párr. [0007]);                                                            | Un dominio extracelular que se une a un antígeno BCMA (Pág. 54, Reiv. 11)                                          |
| (b) un dominio de bisagra CD8α;                                                                                              | Un dominio bisagra CD8 (Pág. 3, Párr. [0007]);                                                                               | un dominio de bisagra CD8α (Pág. 56, Reiv. 23)                                                                     |
| (c) un dominio transmembrana de CD8 α;                                                                                       | Un dominio transmembrana CD8 (Pág. 3, Párr. [0007]);                                                                         | un dominio transmembrana de CD8α (Pág. 54, Reiv. 11)                                                               |
| (d) una región de señalización coestimuladora de CD28 y/o una región de señalización coestimuladora de 4-1BB; y              | una región de señalización coestimuladora CD8 o 4-1BB (Pág. 4, Párr. [0016]);                                                | una dominio de señalización coestimuladora de 4-1BB (Pág. 54, Reiv. 11).                                           |
| (e) un dominio de señalización de CD3 zeta.                                                                                  | un dominio de señalización del receptor de células T intracelular CD3 zeta (Pág. 3, Párr. [0007]).                           | un dominio de señalización de CD3 zeta (Pág. 54, Reiv. 11).                                                        |
| y un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a antígeno que se une a NKG2D. | y un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a NKG2D (Pág. 9, Párr. [0030]) | No menciona                                                                                                        |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga vectores que comprenden una secuencia de polinucleótidos que codifican un receptor de antígenos quiméricos (CAR) (Pág. 10, Párr. [0035]), el cual comprende un dominio de unión al antígeno anti-MICA; una región



Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

transmembrana un dominio de señalización del receptor de células T intracelular CD3 zeta; un dominio bisagra CD8, y una región de señalización coestimuladora 4-1BB (Pág. 3, Párr. [0007]; Pág. 4, Párr. [0016]); además, un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a NKG2D (Pág. 9, Párr. [0030]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el vector divulgado en D1, consiste en que el vector de la solicitud comprende específicamente un dominio de bisagra CD8 $\alpha$  y un dominio transmembrana de CD8 $\alpha$ .

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que la solicitud no ha explorado vectores de expresión de polinucleótidos que codifican un CAR que comprenda un dominio de unión al antígeno de cualquier anticuerpo dirigido contra un antígeno de cáncer o tumor; de igual manera, tampoco ha explorado un anticuerpo biespecífico que comprenda un primer dominio de unión a NKG2D y un segundo dominio de unión dirigido a cualquier antígeno o un equivalente de cada uno de ellos que podría ser cualquier anticuerpo. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a un vector que comprende un polinucleótido que codifica un CAR que comprende un dominio de unión al antígeno dirigido a BCMA y, un polinucleótido que codifica un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión a NKG2D y un segundo dominio de unión a SLAMF7, con todas las posibles alternativas estructurales incluidas en el alcance de la reivindicación.

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

Sin embargo, el documento D2 ya divulga un vector que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), un polipéptido receptor de células T modificado por ingeniería genética o un polipéptido acoplador de células T biespecífico (Pág. 3, Líneas 22 a 24), donde el CAR comprende, un dominio extracelular que se une a un antígeno BCMA, donde este es un anticuerpo scFv (Pág. 55, Reiv. 14); además, comprende un dominio transmembrana derivado de un polipéptido CD8 $\alpha$ ; un dominio de señalización coestimulador intracelulares 4-1BB; un dominio de señalización primario de CD3 zeta (Pág. 54, Reiv. 11); y, un dominio de bisagra CD8 $\alpha$  (Pág. 56, Reiv. 23).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el dominio de bisagra CD8 $\alpha$  y el dominio transmembrana de CD8 $\alpha$  de D2 en el CAR codificado por el vector de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 proporciona una célula recombinante diseñada para expresar un CAR, en particular, una célula inmunitaria, como células T o una célula citolítica natural (NK), diseñada para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), CAR que incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a MICA (Pág. 62, Reivs. 18 y 19), Asimismo, D1 también divulga una composición farmacéutica que comprende el CAR y la célula inmunitaria (Pág. 65, Reiv. 39)

Las reivindicaciones dependientes 3 a 20 y 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

## 7. Conclusión

Página 6 de 9



Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016154585 | 1                          | Novedad              |
|      |              | 2 a 20 y 28                | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2016154055 | 2 a 20 y 28                | Nivel inventivo      |

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 ibidem, 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.



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

Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |         |                                        |  |        |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---------|----------------------------------------|--|--------|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |         |                                        |  |        |
| NC2020/0012504                                             |   | 1°                                         | X | 2°        |         | 3°                                     |  | Revoca |
| Solicitud Internacional No.                                |   | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |           |         |                                        |  |        |
| PCT/US2019/022639                                          |   | 15 de marzo de 2019                        |   |           |         |                                        |  |        |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO) |   |                                            |   | Prioridad |         | Presentación                           |  |        |
| 16 de marzo de 2018                                        |   |                                            |   | X         |         |                                        |  |        |
| Solicitante                                                |   |                                            |   |           |         |                                        |  |        |
| CYTOIMMUNE THERAPEUTICS, INC.                              |   |                                            |   |           |         |                                        |  |        |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:        |   |                                            |   |           |         |                                        |  |        |
| Art. 14                                                    | - | Art. 15                                    | - | Art. 20   | 21 a 27 | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |  | -      |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1 a 20 y 28                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Palabras clave utilizadas                   | Vector, polynucleotide, chimeric antigen receptor (CAR), antigen binding domain of a cancer or tumor targeting antibody, anti-BCMA, a hinge domain, transmembrane domain, CD8α, intracellular domain, CD8, 4-1BB, bispecific antibody, anti-NKG2D, anti-SLAMF7 or CS1 or CD319. |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: A61K 35/17, A61K 39/00, A61P 35/00, C07K 16/28, C12N 5/10                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 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> |
| ISA                                                                                                                                                                                                                                       | US2016046724                                                          | 18/02/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | A                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           | WO2016154585                                                          | 29/09/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pág. 10, Párr. [0035];<br>Pág. 3, Párr. [0007];<br>Pág. 4, Párr. [0016];<br>Pág. 9, Párr. [0030];<br>Pág. 62, Reivs. 18 y 19;<br>Pág. 65, Reiv. 39. | X                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 a 20 y 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     | Y                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 a 20 y 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     | Y                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 a 20 y 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     | Y                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           | WO2017079705                                                          | 11/05/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | A                                             |
| WO2018039247                                                                                                                                                                                                                              | 01/03/2018                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | A                                                                                                                                                   |                                               |
| EPO                                                                                                                                                                                                                                       | WO2016134371                                                          | 25/08/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | A                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Chan, W. K., et al.                                                   | 01/07/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | P                                             |
| IP5                                                                                                                                                                                                                                       | JP2015524255                                                          | 24/08/2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | A                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           | JP2017527271                                                          | 21/09/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                   | A                                             |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                  |                                                                       | Chan, W. K., et al. (2018). A CS1-NKG2D Bispecific Antibody Collectively Activates Cytolytic Immune Cells against Multiple Myeloma. <i>Cancer Immunology Research</i> Vol. 6, No. 7, Pags. 776 – 787. Recuperado desde: <a href="http://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0649">http://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0649</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.                                                 |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                               |



Oficio N° 1419 de 30 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012504

|                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. |
| Fecha del reporte de búsqueda: (15/12/2022)                                                                                          |

