

Bogotá, D.C., 21 de enero de 2020

Doctora
MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
Directora Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

REFERENCIA:	SOLICITANTE:	OSE IMMUNOTHERAPEUTICS
	TITULO:	"ANTICUERPOS Y POLIPÉPTIDOS DIRIGIDOS CONTRA CD127"
	EXP.:	NC2019/0005909

SOLICITUD PROCEDIMIENTO ACELERADO DE PATENTES (PPH)

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de **OSE IMMUNOTHERAPEUTICS**, me dirijo a usted respetuosamente con el fin de solicitar que la presente solicitud sea examinada bajo el Procedimiento Acelerado de Patentes como a continuación explico:

1. La solicitud de patente de la referencia con número de expediente, *NC2019/0005909*, corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2017/081911 del 7 de diciembre de 2017.
2. La solicitud internacional ha sido objeto de búsqueda por la Oficina Europea de Patentes (EPO) quien actuó como Autoridad Internacional de Búsqueda (ISA) y como Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
3. El Solicitante en la solicitud internacional solicitó el Examen Preliminar Internacional bajo el Capítulo II PCT (Art. 31 PCT), y la Oficina Europea de Patentes en su Informe Preliminar Internacional de Patentabilidad declara que las reivindicaciones 1 a 15 estudiadas tiene novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
4. La solicitud colombiana en especial sus reivindicaciones reflejan la misma materia de las reivindicaciones estudiadas en el Examen Preliminar Internacional.

5. Adjunto los siguientes documentos como soportes para la solicitud de Procedimiento Acelerado de Patentes:
 - 5.1. Copia del reporte de Examen Preliminar Internacional emitido por la Oficina Europea de Patentes (EPO) actuando como como Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
 - 5.2. Copia del pliego reivindicatorio modificado de 15 reivindicaciones, presentado como base para el Capítulo II.
 - 5.3. La traducción al español de dicho pliego de 15 reivindicaciones, el cual fue presentado en la presente solicitud de patente.
6. Relaciono tabla de correspondencia de reivindicaciones

PCT/EP2017/081911	NC2019/0005909
1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo de unión a antígeno, que se une específicamente a CD127, en particular a CD127 humano, que comprende: - una cadena liviana del anticuerpo que comprende, o un dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo que consiste en, una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 12; en particular la SEQ ID NO: 12; y - un dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo que consiste en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7. 2. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado, en particular donde el dominio constante de la cadena liviana	1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo de unión a antígeno, que se une específicamente a CD127, en particular a CD127 humano, que comprende: - una cadena liviana del anticuerpo que comprende, o un dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo que consiste en, una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 12; en particular la SEQ ID NO: 12;y - un dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo que consiste en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7. 2. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado, en particular donde el dominio constante de la cadena liviana

del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena liviana kappa humana, en particular en donde el dominio constante de la cadena liviana consiste en la SEQ ID NO: 27 o 28, y en donde el dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas, en particular de un dominio constante de la cadena pesada de IgG4 humana, en particular en donde el dominio constante de cadena pesada de anticuerpo consiste en la SEQ ID NO: 26.	del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena liviana kappa humana, en particular en donde el dominio constante de la cadena liviana consiste en la SEQ ID NO: 27 o 28, y en donde el dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas, en particular de un dominio constante de la cadena pesada de IgG4 humana, en particular en donde el dominio constante de cadena pesada de anticuerpo consiste en la SEQ ID NO: 26.
3. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la cadena liviana del anticuerpo comprende, o el dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo consiste en, la SEQ ID NO: 12.	3. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la cadena liviana del anticuerpo comprende, o el dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo consiste en, la SEQ ID NO: 12.
4. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es un antagonista de la señalización de IL7-R inducida por IL-7 y que no induce la activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa y/o de la vía de señalización de ERK.	4. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es un antagonista de la señalización de IL7-R inducida por IL-7 y que no induce la activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa y/o de la vía de señalización de ERK.
5. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual reconoce un epítipo que comprende una secuencia tomada desde	5. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual reconoce un epítipo que comprende una secuencia tomada desde

el sitio 2b del CD127 y/o interrumpe la unión del CD127 a la cadena γc común de receptores de citoquinas, en particular, que reconoce al menos la tercera lámina beta del sitio 2b del CD127. 6. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual no induce la internalización de CD127 y/o inhibe la internalización de CD127 inducida por IL7. 7. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el cual no aumenta la maduración de las células dendríticas inducida por TSLP. 8. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el cual tiene un efecto de larga duración y/o un efecto rápido, en particular, que tiene un efecto rápido local. 9. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual específicamente se une a CD127 humano con una afinidad constante KD inferior a $5E-9$ M, como puede determinarse mediante análisis mediante biosensor. 10. Una combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un	el sitio 2b del CD127 y/o interrumpe la unión del CD127 a la cadena γc común de receptores de citoquinas, en particular, que reconoce al menos la tercera lámina beta del sitio 2b del CD127. 6. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual no induce la internalización de CD127 y/o inhibe la internalización de CD127 inducida por IL7. 7. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el cual no aumenta la maduración de las células dendríticas inducida por TSLP. 8. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el cual tiene un efecto de larga duración y/o un efecto rápido, en particular, que tiene un efecto rápido local. 9. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual específicamente se une a CD127 humano con una afinidad constante KD inferior a $5E-9$ M, como puede determinarse mediante análisis mediante biosensor. 10. Una combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un
---	---

anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, en particular, una primera molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18; y una segunda molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 13. 11. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10 y un vehículo farmacéutico. 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, la cual es adecuada para la administración local, en particular para la administración local subcutánea, entérica u oral y, más particularmente, para el suministro en el colon. 13. Un kit compuesto por una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 y un dispositivo de suministro adecuado para la administración local, en	anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, en particular, una primera molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18; y una segunda molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 13. 11. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10 y un vehículo farmacéutico. 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, la cual es adecuada para la administración local, en particular para la administración local subcutánea, entérica u oral y, más particularmente, para el suministro en el colon. 13. Un kit compuesto por una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 y un dispositivo de suministro adecuado para la administración local, en
---	---

particular un dispositivo de suministro por vía subcutánea, entérica u oral; más particularmente, comprendiendo dicho dispositivo una jeringa precargada o un dispositivo sin aguja. 14. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso como medicamento. 15. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos o de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario y enfermedades	particular un dispositivo de suministro por vía subcutánea, entérica u oral; más particularmente, comprendiendo dicho dispositivo una jeringa precargada o un dispositivo sin aguja. 14. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso como medicamento. 15. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos o de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario y enfermedades
---	---

inflamatorias, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal (EII), más particularmente enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y encefalomiелitis, enfermedades alérgicas y cáncer, enfermedades relacionados con trasplantes y enfermedades respiratorias	inflamatorias, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal (EII), más particularmente enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y encefalomiелitis, enfermedades alérgicas y cáncer, enfermedades relacionados con trasplantes y enfermedades respiratorias
---	---

7. De otra parte, informo a ese despacho que mediante este memorial y estando dentro del plazo permitido por la ley, también hago el pago del examen de patentabilidad.

Ruego a ese Despacho se sirva aceptar la solicitud de Procedimiento Acelerado de Patente y conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

De la Señora Directora,

POSSE HERRERA RUIZ



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P, 76985

Anexo 1: Copia del reporte de Examen Preliminar Internacional emitido por la Oficina Europea de Patentes (EPO) actuando como como Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Anexo 2: Copia del pliego reivindicatorio modificado de 15 reivindicaciones, presentado como base para el Capítulo II.

Anexo 3: La traducción al español de dicho pliego de 15 reivindicaciones, el cual fue presentado en la presente solicitud de patente.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

DESAIX, Anne
ERNEST GUTMANN - YVES PLASSERAUD SAS
3 rue Auber
75009 Paris
FRANCE

REÇU LE

22 NOV. 2018

ERNEST GUTMANN - YVES PLASSERAUD SAS

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

20.11.2018

Applicant's or agent's file reference
B12201A-AD

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2017/081911

International filing date (day/month/year)
07.12.2017

Priority date (day/month/year)
09.12.2016

Applicant
OSE Immunotherapeutics

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Toussaint, M

Tel. +49 89 2399-4514



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B12201A-AD		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2017/081911		International filing date (day/month/year) 07.12.2017		Priority date (day/month/year) 09.12.2016
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07K16/28				
Applicant OSE Immunotherapeutics				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 08.10.2018		Date of completion of this report 20.11.2018		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Saame, Tina Telephone No. +49 89 2399-7518		



Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-68 as originally filed

Sequence listings, SEQ ID NO

1-96 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 filed with the demand for preliminary international examination

Drawings, Sheets

1/13-13/13 as originally filed

- ☒ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 16
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1ter and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 31.10.2018 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search and/or examination:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
 - d. ☐ furnished to this Authority as an amendment* under PCT Article 34 on :
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file, and preferably identified as "Amended" at the first line of text.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

- * If item 4 in Box No. 1 applies, the sequence listing, which forms part of the basis of the report, may be marked "superseded."

Re Item V

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

1 Subject-matter of the application

The application relates to variants of the humanized anti-human CD127 antibody N13B2-h3 which had been disclosed in the prior art. Four additional humanized variable light chain sequences are provided (SEQ ID Nos 9-12) whose sequences merely differ in positions 48 and 87. Antibodies resulting from combination of light chain sequences comprising these variable light chain regions with the heavy chain sequences of the parent antibody N13B2-h3 are expressed in higher yields than the parent antibody (example 2 and figure 2). The maintenance of the parent antibody's functional properties is confirmed in a series of assays including binding to CD127 (example 3) and inhibition of STAT5 phosphorylation (example 5).

2 Documents

The following documents have been cited in the international search report:

- D1 WO 2015/189302 A1 (EFFIMUNE [FR]) 17 December 2015 (2015-12-17)cited in the application
- D2 WO 2011/094259 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; KIRBY IAN [GB]; TAYLOR ALEXANDER H [US]; WEBB TH) 4 August 2011 (2011-08-04)cited in the application
- D3 WO 2011/104687 A1 (RINAT NEUROSCIENCE CORP [US]; LIN CHIA-YANG [US]; LEE LI-FEN [US]; ZHA) 1 September 2011 (2011-09-01)cited in the application
- D4 WO 2010/017468 A1 (GLAXO WELLCOME MFG PTE LTD [SG]; LEUNG STUART [CN]; LI LIXIN [CN]; LIU) 11 February 2010 (2010-02-11)cited in the application

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

Antibody light chain sequences comprising or consisting of any of SEQ ID Nos 9-12 have not been disclosed in the prior art. The claimed subject-matter is hence novel.

Inventive step (Article 33(2) PCT)

- 3.1 Document D1 disclosed the humanized anti-human CD127 antibody N13B2-h3 which served as parent antibody for the variants provided by the present application. The variable heavy chain sequence of N13B2-h3 represented by SEQ ID No 40 is identical to SEQ ID No 7 of the present application and figure 23 depicts the entire heavy chain sequence of antibody N13B2-h3. Figure 24 of D1 depicts the variable light chain sequence of N13B2-h3 which has the same CDR sequences as the variable light chain domains represented by SEQ ID Nos 9-12, but differs in the framework regions. It is noted for the sake of completeness that D1 disclosed all of the functional features defined in the claims of the present application. In particular, it was disclosed that the CD127 antibody has antagonist properties for IL-7-IL-7R interaction, may present cytotoxic activity against CD127 positive cells but does not increase the maturation of dendritic cells (DCs) induced by TSLP, does not induce the internalization of CD127 and/or inhibit the IL7-induced internalization of CD127 and recognizes a human CD127 epitope comprising sequences from the 2b site of CD127, in particular the epitope comprising the human CD127 sequences of domain D1 and of the 2b site of CD127 (abstract). Antibodies of D1 are disclosed as suitable for use in the treatment of autoimmune disorders (paragraph 152).
- 3.2 The subject-matter of present claim 1 relates to an antibody specifically binding to CD127 comprising any of the humanized light chain variable domains sequences represented by SEQ ID Nos 9-12 and a heavy chain variable domain represented by SEQ ID No 7. For antibodies having these variable regions, the application demonstrates that they can be expressed in higher yields as compared to antibodies having the variable regions of the parent antibody, but identical constant regions (example 2 and figure 2). In view of D1, the present application thus solves the objective technical problem of providing an antibody which can be expressed in higher yields. Inventive step is hence acknowledged.

4 **Method of treatment**

Claims 14 and 15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 14 and 15 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

Claims

1. An antibody or an antigen-binding fragment thereof, which specifically binds to CD127, in particular to human CD127, comprising:
 - an antibody light chain comprising or an antibody light chain variable domain consisting of a sequence selected from the group consisting of SEQ ID No: 9; SEQ ID No: 10; SEQ ID No: 11; SEQ ID No: 12; in particular SEQ ID No: 12; and
 - an antibody heavy chain variable domain consisting of the sequence set forth in SEQ ID No: 7.
2. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to claim 1, wherein said antibody is a humanized monoclonal antibody, in particular wherein the antibody light chain constant domain is derived from a human kappa light chain constant domain, in particular wherein the light chain constant domain consists of the sequence of SEQ ID No: 27 or 28, and wherein the antibody heavy chain constant domain is derived from a human IgG1, IgG2, IgG3, or IgG4 heavy chain constant domain, in particular from a human IgG4 heavy chain constant domain, in particular wherein the antibody heavy chain constant domain consists of the sequence with SEQ ID No: 26.
3. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to claim 1 or 2, wherein the antibody light chain comprises or the antibody light chain variable domain consists of SEQ ID No: 12.
4. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 3, which is an antagonist of IL-7R signalling induced by IL-7 and which does not induce the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase and/or of the ERK signalling pathway.
5. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 4, which recognizes an epitope comprising a sequence taken from the 2b site of CD127 and/or disrupts the binding of CD127 to the γ c common chain of cytokine receptors, in particular which recognized at least the third beta sheet of the site 2b of CD127.
6. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 5, which does not induce the internalization of CD127 and/or inhibits IL7-induced internalization of CD127.
7. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 6, which does not increase the maturation of dendritic cells induced by TSLP.
8. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 7, which has a long-lasting effect and/or a fast effect, in particular which has a fast local effect.

9. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 8, which specifically binds to human CD127 with an affinity constant K_D lower than $5E-9$ M, as may be determined by biosensor analysis.
10. A combination of isolated nucleic acid molecules encoding an antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 9, in particular a first isolated nucleic acid molecule comprising or consisting of a sequence selected from the group consisting of SEQ ID No: 15, SEQ ID No: 16, SEQ ID No: 17 and SEQ ID No: 18; and a second isolated nucleic acid molecule comprising or consisting of the sequence of SEQ ID No: 13.
11. A pharmaceutical composition comprising the antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 9 and/or the combination of isolated nucleic acid molecules according to claim 10, and a pharmaceutical vehicle.
12. The pharmaceutical composition according to claim 11, which is suitable for local administration, in particular for local subcutaneous, enteric or oral administration, more particularly for delivery to the colon.
13. A kit comprising a pharmaceutical composition of claim 11 or claim 12 and a delivery device suitable for local administration, in particular a subcutaneous, enteric or oral delivery device, more particularly said device comprising a pre-filled syringe or a needle-free device.
14. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 9, or the combination of isolated nucleic acid molecules according to claim 10, or the pharmaceutical composition according to claim 11 or 12, or the kit of claim 13, for use as a medicament.
15. The antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 9, or the combination of isolated nucleic acid molecules according to claim 10, or the pharmaceutical composition according to claim 11 or 12, or the kit of claim 13, for use according to claim 14 in the prevention or treatment of organ or tissue transplant rejection or of a disease selected from the group consisting of autoimmune diseases, particularly rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, multiple sclerosis, type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, systemic lupus erythematosus, primary sjögren syndrome, and inflammatory diseases, particularly inflammatory bowel disease (IBD), more particularly Crohn's disease and ulcerative colitis and encephalomyelitis and allergic diseases and cancer diseases and diseases related to transplantation and respiratory diseases.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo de unión a antígeno, que se une específicamente a CD127, en particular a CD127 humano, que comprende:
 - una cadena liviana del anticuerpo que comprende, o un dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo que consiste en, una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 12; en particular la SEQ ID NO: 12; y
 - un dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo que consiste en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 7.
2. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado, en particular donde el dominio constante de la cadena liviana del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena liviana kappa humana, en particular en donde el dominio constante de la cadena liviana consiste en la SEQ ID NO: 27 o 28, y en donde el dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo está derivado de un dominio constante de la cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humanas, en particular de un dominio constante de la cadena pesada de IgG4 humana, en particular en donde el dominio constante de cadena pesada de anticuerpo consiste en la SEQ ID NO: 26.
3. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la cadena liviana del anticuerpo comprende, o el dominio variable de la cadena liviana del anticuerpo consiste en, la SEQ ID NO: 12.
4. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es un antagonista de la señalización de IL7-R inducida por IL-7 y que no induce la activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa y/o de la vía de señalización de ERK.
5. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el cual reconoce un epítipo que comprende una secuencia tomada desde el sitio 2b del CD127 y/o interrumpe la unión del CD127 a la cadena γ c común de receptores de citoquinas, en particular, que reconoce al menos la tercera lámina beta del sitio 2b del CD127.

6. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual no induce la internalización de CD127 y/o inhibe la internalización de CD127 inducida por IL7.
7. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el cual no aumenta la maduración de las células dendríticas inducida por TSLP.
8. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el cual tiene un efecto de larga duración y/o un efecto rápido, en particular, que tiene un efecto rápido local.
9. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual específicamente se une a CD127 humano con una afinidad constante KD inferior a $5E-9$ M, como puede determinarse mediante análisis mediante biosensor.
10. Una combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y, en particular, una primera molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18; y una segunda molécula de ácido nucleico aislada que comprende o que consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 13.
11. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10 y un vehículo farmacéutico.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, la cual es adecuada para la administración local, en particular para la administración local subcutánea, entérica u oral y, más particularmente, para el suministro en el colon.
13. Un kit compuesto por una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 y un dispositivo de suministro adecuado para la administración local, en particular un dispositivo de suministro por vía subcutánea, entérica u oral; más particularmente, comprendiendo dicho dispositivo una jeringa precargada o un dispositivo sin aguja.

14. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso como medicamento.
15. El anticuerpo o fragmento del mismo de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la combinación de moléculas de ácido nucleico aisladas de acuerdo con la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 o el kit de la reivindicación 13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos o de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario y enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedad inflamatoria intestinal (EII), más particularmente enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y encefalomiелitis, enfermedades alérgicas y cáncer, enfermedades relacionados con trasplantes y enfermedades respiratorias