



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38859 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61P 29/00; C07K 16/40; C07K 16/18; A61P 37/06**
- (43) Date de publication : **31.01.2017**
- 
- (21) N° Dépôt : **38859**
- (211) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP15710396.1
- (22) Date de Dépôt : **06.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **07.03.2014 US 61/949,932**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT : **PCT/US2015/019225 06.03.2015**
- (71) Demandeur(s) : **ALEXION PHARMACEUTICALS, INC., 352 Knotter Drive Cheshire, CT 06410 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SHERIDAN, Douglas, L. ; ANDRIEN, Bruce, A. ; TAMBURINI, Paul, P**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-C5 PRÉSENTANT UNE PHARMACOCINÉTIQUE AMÉLIORÉE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps qui sont utiles, entre autres, pour inhiber la fraction terminale du complément (par exemple l'assemblage et/ou l'activité du C5b -9 TCC) et l'inflammation médiée par l'anaphylatoxine C5a et, par conséquent, le traitement de troubles associés au complément. Les anticorps ont un certain nombre de propriétés améliorées par rapport à l'eculizumab, comprenant, par exemple, demi-vie sérique accrue dans un être humain.

**REVENDICATIONS**

1. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène,  
lequel
- a) se lie au composant de complément C5 humain,
  - 5 b) inhibe le clivage de C5 en les fragments C5a et C5b,
  - c) et comporte :
    - i) une région CDR1 de chaîne lourde comprenant la séquence  
d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 23,
    - ii) une région CDR2 de chaîne lourde comprenant la séquence  
10 d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 19,
    - iii) une région CDR3 de chaîne lourde comprenant la séquence  
d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 3,
    - iv) une région CDR1 de chaîne légère comprenant la séquence  
d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 4,
    - 15 v) une région CDR2 de chaîne légère comprenant la séquence  
d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 5,
    - vi) et une région CDR3 de chaîne légère comprenant la séquence  
d'acides aminés présentée en tant que Séquence N° 6.
2. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène,  
20 conforme à la revendication 1, comportant une région variable de chaîne  
lourde présentée en tant que Séquence N° 12 et une région variable de  
chaîne légère présentée en tant que Séquence N° 8.
3. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène,  
25 conforme à la revendication 1 ou 2, qui comporte en outre une région  
constante de chaîne lourde présentée en tant que Séquence N° 13.
4. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène,  
conforme à l'une des revendications précédentes, qui comporte un  
polypeptide de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés  
présentée en tant que Séquence N° 14 et un polypeptide de chaîne  
30 légère comprenant la séquence d'acides aminés présentée en tant que  
Séquence N° 11.

5 5. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à la revendication 1 ou 2, qui comporte en outre un variant de région constante de Fc humain, lequel variant de région constante de Fc humain comporte un résidu de méthionine en position 428 et un résidu d'asparagine en position 434, selon la numérotation EU pour chacun d'eux.

6. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications précédentes, lequel anticorps présente, chez les humains, une demi-vie sérique d'au moins 25 jours.

10 7. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications précédentes, lequel anticorps ou fragment se liant à l'antigène

15 i) se lie au C5 humain, à pH 7,4 et à 25 °C, avec une constante  $K_D$  de dissociation ou d'affinité qui se situe dans l'intervalle défini par  $0,1 \text{ nM} \leq K_D \leq 1 \text{ nM}$  ;

ii) ou se lie au C5 humain, à pH 6,0 et à 25 °C, avec une constante  $K_D$  définie par  $K_D \geq 10 \text{ nM}$

20 8. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications précédentes, pour lequel le rapport [(constante  $K_D$  d'affinité de l'anticorps ou de son fragment se liant à l'antigène pour le C5 humain, à pH 6,0 et à 25 °C)/(constante  $K_D$  d'affinité de l'anticorps ou de son fragment se liant à l'antigène pour le C5 humain, à pH 7,4 et à 25 °C)] est supérieur à 25.

25 9. Anticorps isolé, conforme à l'une des revendications précédentes, lequel anticorps est produit au sein d'une cellule CHO.

10. Anticorps isolé, conforme à la revendication 9, lequel anticorps ne contient pas de résidus détectables d'acides sialiques.

30 11. Composition pharmaceutique comprenant un véhicule pharmacologiquement admissible et un anticorps, ou un fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications 1 à 10.

12. Trousse thérapeutique comprenant :

- i) un anticorps isolé ou un fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications 1 à 10,
- ii) et un moyen permettant d'administrer à un humain cet anticorps ou ce fragment d'anticorps se liant à l'antigène, ce moyen étant, en option, une seringue.

13. Article de fabrication comprenant :

- un récipient portant une étiquette,
- et une composition comprenant :
  - i) un anticorps isolé, ou un fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications 1 à 10, étant entendu que l'étiquette indique que la composition est destinée à être administrée à un humain qui présente un état associé au complément, qui est suspecté de présenter un tel état, ou qui risque de développer un tel état.

14. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, conforme à l'une des revendications 1 à 10, pour utilisation dans un procédé de traitement d'un patient affligé d'un état associé au complément.

15. Anticorps isolé, ou fragment d'anticorps se liant à l'antigène, pour utilisation conforme à la revendication 14, étant entendu que l'état associé au complément est une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ou un syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa).