

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 56074 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/10; A61P 31/14**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **56074**
- (22) Date de Dépôt : **25.02.2021**
- (30) Données de Priorité : **26.02.2020 US 202062981984 P**
- (71) Demandeur(s) : **VIR Biotechnology, Inc., 1800 Owens Street Suite 900 San Francisco, CA 94158 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CORTI, Davide ; LEMPP, Florian A. ; TELENTI, Amalio ; FINK, Katja ; BELTRAMELLO, Martina ; CAMERONI, Elisabetta ; PINTO, Dora ; SNELL, Gyorgy**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21159353.8

(54) Titre : **ANTICORPS CONTRE LE SARS-COV-2**

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'un composé représenté par la formule (I) ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans la préparation de médicaments pour prévenir ou traiter les maladies infectieuses à coronavirus. Le composé représenté par la formule (I) est utilisé pour traiter les patients atteints d'une pneumonie causée par un nouveau coronavirus, et présente des avantages évidents en ce qui concerne le rapport de conversion négative du test d'acide nucléique viral, le cours de conversion négative et le temps de guérison et de sortie de l'hôpital.

VB02P001EP/AS/es

21 159 353.8

REVENDEICATIONS

1. Anticorps isolé, ou un de ses fragments de liaison à un antigène, comprenant un domaine variable de chaîne lourde (VH) qui comprend la séquence d'acides aminés de la région déterminant la complémentarité (CDR)H1, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 106, la séquence d'acides aminés de la CDRH2, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 121, et la séquence d'acides aminés de la CDRH3, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 108, et un domaine variable de chaîne légère (VL) qui comprend la séquence d'acides aminés de la CDRL1, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 169, la séquence d'acides aminés de la CDRL2, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 170, et la séquence d'acides aminés de la CDRL3, telle que représentée dans la SEQ ID NO: 171 ;

dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est capable de se lier à la glycoprotéine de surface (S) du SARS-CoV-2.

2. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon la revendication 1, qui est capable de neutraliser une infection par le SARS-CoV-2 :

- (i) dans un modèle d'infection *in vitro* ;
- (ii) dans un modèle animal d'infection *in vivo* ; ou
- (iii) n'importe quelle combinaison de (i)-(ii).

3. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon la revendication 1 ou 2, dans lequel :

(i) le VH comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 85 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113 ; et/ou

(ii) le VL comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 85 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168.

4. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel :

(i) le VH comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 90 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113 ; et/ou

(ii) le VL comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 90 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168.

5. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel :

(i) le VH comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 95 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113 ; et/ou

(ii) le VL comprend ou est constitué d'une séquence d'acides aminés possédant une identité d'au moins 95 % par rapport à la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168.

6. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le VH comprend ou est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113 et le VL comprend ou est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168.

7. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui :

(i) est capable de se lier à une glycoprotéine de surface (S) du SARS-CoV-2 avec une avidité supérieure à celle d'une protéine S du coronavirus SARS ;

(ii) manifeste une réactivité croisée vis-à-vis des coronavirus SARS-CoV-2 et SARS ;

(iii) reconnaît un épitope dans une glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2 qui n'est pas présent dans le ACE2 RBM ; ou

(iv) n'importe quelle combinaison de (i)-(iii).

8. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, qui est un isotype de IgG, IgA, IgM, IgE ou IgD, et qui est de préférence un isotype de IgG choisi parmi IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4.

9. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 :

(i) qui est humain, humanisé ou chimère ;

(ii) dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène comprend un anticorps humain, un anticorps monoclonal, un anticorps purifié, un anticorps monocaténaire, un fragment Fab, un fragment Fab', un fragment F(ab')₂, un fragment Fv, un fragment scFv ou un fragment scFab ; et/ou

(iii) dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène représente un anticorps multispécifique ou un fragment multispécifique de liaison à un antigène ; dans lequel, de manière facultative, le fragment de liaison à un antigène représente un anticorps bispécifique ou un fragment bispécifique de liaison à un antigène.

10. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène comprend en outre un polypeptide Fc ou un de ses fragments.

11. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon la revendication 10, dans lequel le polypeptide Fc ou un de ses fragments comprend :

(1) une mutation qui amplifie la liaison à un FcRn lorsqu'on la compare à celle d'un polypeptide Fc de référence qui ne comprend pas la mutation ; dans lequel, de manière facultative, la mutation qui amplifie la liaison à un FcRn comprend M428L, N434S, N434H, N434A, N434S, M252Y, S254T, T256E, T250Q, P257I, Q311I, D376V, T307A, E380A, ou l'une quelconque de leurs combinaisons ; dans lequel, en outre de manière facultative, la mutation qui amplifie la liaison à un FcRn comprend : (i) M428L/N434S ; (ii) M252Y/S254T/T256E ; (iii) T250Q/M428L ; (iv) P257I/Q311I ; (v) P257I/N434H ; (vi) D376V/N434H ; (vii) T307A/E380A/N434A ; ou (viii) n'importe quelle combinaison de (i)-(vii) ; et/ou

(2) une mutation qui amplifie la liaison à un FcγR lorsqu'on la compare à celle d'un polypeptide Fc de référence qui ne comprend pas la mutation ; dans lequel, de manière facultative, la mutation qui amplifie la liaison à un FcγR comprend S239D, I332E, A330L, G236A, ou l'une quelconque de leurs combinaisons ; dans lequel, en outre de manière facultative, la mutation qui amplifie la liaison à un FcγR comprend : (i) S239D/I332E ; (ii) S239D/A330L/I332E ; (iii) G236A/S239D/I332E ; ou (iv) G236A/A330L/I332E.

12. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon la revendication 11, dans lequel la mutation qui amplifie la liaison à un FcRn comprend M428L/N434S et/ou la mutation qui amplifie la liaison à un FcγR comprend G236A/A330L/I332E.

13. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant :

(i) un CH1-CH3 possédant une identité de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou de 100 % vis-à-vis de la SEQ ID NO: 173 ou 175 ; et/ou

(ii) un CL possédant une identité de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou de 100 % vis-à-vis de la SEQ ID NO: 174.

14. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, qui comprend une mutation qui modifie la glycosylation de l'anticorps ou du fragment de liaison à un antigène ; dans lequel la mutation qui modifie la glycosylation de l'anticorps ou du fragment de liaison à un antigène comprend N297A, N297Q ou N297G ; et/ou dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est aglycosylé et/ou afucosylé.

15. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène se lie à une glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2 avec une KD qui est inférieure à $4,5 \times 10^{-9}$ M, inférieure à 5×10^{-9} M, inférieure à 1×10^{-10} M, inférieure à 5×10^{-10} M, inférieure à 1×10^{-11} M, inférieure à 5×10^{-11} M, ou inférieure à 1×10^{-12} M, telle qu'on la mesure par interférométrie de biocouches ; dans lequel, de manière facultative, l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène se lie à la glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2 avec une KD qui est inférieure à 1×10^{-12} M, telle qu'on la mesure par interférométrie de biocouches.

16. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est capable d'induire une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et/ou une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) vis-à-vis d'une cellule cible infectée par un SARS-CoV-2 ;

dans lequel, de manière facultative, l'ADCC d'induction comprend une activation d'une cellule Natural Killer qui comprend un variant V158 FcγRIIIa, d'une cellule Natural Killer qui comprend un variant F158 FcγRIIIa, ou les deux ; et/ou l'ADCP d'induction comprend une mise en contact avec un FcγRIIIa exprimé à la surface d'une cellule phagocytaire, telle qu'un monocyte, un macrophage ou une cellule dendritique.

17. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est capable de neutraliser une infection par le SARS-CoV-2 et n'entre pas en compétition avec un ACE2 humain pour la liaison à une glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2.

18. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, qui est capable de se lier à une glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2, lorsque la glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2 est comprise dans un trimère de préfusion.

19. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, qui est capable de se lier à un Domaine de Liaison à un Récepteur (RBD) d'une glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2 lorsque le RBD est glycosylé et/ou lorsque le RBD est déglycosylé ; dans lequel la liaison est déterminée en utilisant la résonance plasmonique de surface (SPR) ; dans lequel :

(1) la SPR est mise en œuvre en utilisant un instrument Biacore T200 qui utilise une approche cinétique à cycle unique ; en outre, de manière facultative avec une durée d'injection de 3 minutes et une durée de dissociation de 20 minutes ;

(2) l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est capturé sur une surface ;

(3) le RBD est présent à une concentration de 0,8 nM, 3,1 nM, 12,5 nM, 50 nM ou 200 nM ;

(4) l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène se lie au RBD glycosylé avec une valeur KD de 2,0 nM, 1,9 nM, 1,8 nM, 1,7 nM, 1,6 nM, 1,5 nM, 1,4 nM, 1,3 nM, 1,2 nM, 1,1 nM, 1,0 nM, 0,9 nM, 0,8 nM, 0,7 nM, 0,6 nM, 0,5 nM ou 0,4 nM, ou avec une valeur KD de 0,4 nM \pm 0,05 nM, ou avec une valeur KD de 0,45 nM \pm 0,05 nM, ou avec une valeur KD de 0,5 nM \pm 0,05 nM, ou avec une valeur KD de 0,6 nM \pm 0,05 nM, ou avec une valeur KD de 0,7 nM \pm 0,05 nM, ou avec une valeur KD de 1,7 nM \pm 0,05 nM ; et/ou

(5) l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène se lie au RBD déglycosylé avec une valeur KD de 1,6 nM, 1,5 nM, 1,4 nM, 1,3 nM, 1,2 nM, 1,1 nM, 1,0 nM.

20. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, qui est capable de neutraliser une infection par le SARS-CoV-2 dans une cellule pulmonaire humaine ; dans lequel, de manière facultative, la cellule pulmonaire humaine comprend une cellule Calu-3 ; dans lequel, en outre de manière facultative, l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène possède une valeur CI_{50} de neutralisation de 97 ng/ml.

21. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, qui est capable de se lier à un composant C1q du complément humain ; dans lequel, de manière facultative, la liaison au C1q est déterminée en utilisant une interférométrie de biocouches (BLI), telle que celle qui utilise un instrument Octet.

22. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, qui est capable d'inhiber une fusion cellule-cellule dont le médiateur est la glycoprotéine de surface du SARS-CoV-2.

23. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, qui ne déclenche pas une amplification d'une réplication du SARS-CoV-2 médiée par l'anticorps dans une cellule mononucléée de sang périphérique (PBMC) qui dérive d'un donneur humain ou dans une cellule dendritique.

24. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 23, qui est capable d'inhiber une interaction entre :

- (i) le SARS-CoV-2 et une DC-SIGN humaine ;
- (ii) le SARS-CoV-2 et une L-SIGN humaine ;

- (iii) le SARS-CoV-2 et une SIGLEC-1 humaine ;
- (iv) n'importe quelle combinaison de (i)-(iii).

25. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, qui est capable de se lier à une protéine de surface de :

- (i) un SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (SEQ ID NO: 165) ;
- (ii) un SARS-CoV-2 B.1.1.7 ;
- (iii) un SARS-CoV-2 B.1.351 ;
- (iv) un SARS-CoV-2 comprenant une ou plusieurs des mutations de substitution suivantes quelles qu'elles soient par rapport à la SEQ ID NO: 165 : N501Y ; S477N ; N439K ; L452R ; E484K ; Y453F ; A520S ; K417N ; K417V ; S494P ; N501T ; S477R ; V367F ; P384L ; A522S ; A522V ; V382L ; P330S ; T478I ; S477I ; P479S ; ou
- (v) n'importe quelle combinaison de (i)-(iv).

26. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 25, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène est capable de neutraliser une infection par le SARS-CoV-2 avec une valeur CI_{50} de 3,0 nM, 3,1 nM, 3,2 nM, 3,3 nM, 3,4 nM, 3,5 nM, 3,6 nM, 3,7 nM, 3,8 nM, 3,9 nM, ou 4,0 nM.

27. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 26, comprenant :

- (i) une chaîne lourde comprenant (i)(1) un VH qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113, et (i)(2) un CH1-CH3 qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 173 ; et
- (ii) une chaîne légère comprenant (ii)(1) un VL qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168, et (ii)(2) un CL qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 174.

28. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 26, comprenant :

(i) une chaîne lourde comprenant (i)(1) un VH qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 113, et (i)(2) un CH1-CH3 qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 175 ; et

(ii) une chaîne légère comprenant (ii)(1) un VL qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 168, et (ii)(2) un CL qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 174.

29. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 26, comprenant un CH1-CH3 qui comprend ou qui est constitué de la séquence d'acides aminés telle que représentée dans la SEQ ID NO: 265 ou 266.