

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40476 B1**
- (43) Date de publication : **31.03.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; A61K 39/395; A61P 31/00; A61P 35/00; C07K 16/28; A61P 37/02; A61P 37/04; A61P 43/00; A61P 35/02**
-
- (21) N° Dépôt : **40476**
- (22) Date de Dépôt : **17.08.2015**
- (30) Données de Priorité : **19.08.2014 US 201462039081 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/045481 17.08.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **FAYADAT-DILMAN, Laurence ; RAGHUNATHAN, Gopalan ; LIANG, Linda ; MALEFYT, Rene De Waal**
- (74) Mandataire : **BOUTAHAR OMAR**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15753877.8**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS ET FRAGMENTS DE FIXATION À L'ANTIGÈNE ANTI-LAG3**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps et les fragments de fixation à l'antigène (Fab) de celui-ci se liant spécifiquement au LAG3 humain ou du singe cynomolgus, ainsi que les chaînes d'immunoglobuline de ceux-ci et les polynucléotides codant pour ceux-ci, conjointement avec des dispositifs d'injection comprenant de tels anticorps ou fragments. Des vaccins comprenant de tels anticorps et fragments ainsi que des compositions comprenant les anticorps et fragments (par exemple, incluant des anticorps anti-PD1) font partie de l'invention. L'invention concerne également des méthodes de traitement ou de prévention du cancer ou d'infections utilisant de telles compositions. En outre, des méthodes permettant l'expression recombinante des anticorps et des fragments font partie de la présente invention.

RevendicationsANTICORPS ET FRAGMENTS DE FIXATION À L'ANTIGÈNE ANTI-LAG3.

5

1. Anticorps ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à LAG3 humain et comprend un domaine variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-131 de la SEQ ID NO: 126 et un domaine variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 1-119 de la SEQ ID NO: 116.

2. Anticorps ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1 qui comprend une immunoglobuline à chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-238 de SEQ ID NO: 126 et une immunoglobuline à chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés présentée dans la SEQ ID NO: 116.

3. Anticorps selon la revendication 1 qui est constitué de deux immunoglobulines à chaîne légère et de deux immunoglobulines à chaîne lourde, dans lequel chaque immunoglobuline à chaîne légère est constituée de la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-238 de SEQ ID NO: 126 et chaque immunoglobuline à chaîne lourde est constituée de la séquence d'acides aminés de domaine variable de chaîne lourde présentée dans les acides aminés 1-119 de SEQ ID NO: 116 et d'une région constante de IgG4 humaine.

4. Anticorps selon la revendication 3, dans lequel la région constante de IgG4 humaine comprend une mutation S228P selon le système EU.

5. Anticorps selon la revendication 1 qui est constitué de deux immunoglobulines à chaîne légère et de deux immunoglobulines à chaîne lourde, dans lequel chaque immunoglobuline à chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-238 de la SEQ ID NO: 126 et chaque
5 immunoglobuline à chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés présentée dans la SEQ ID NO: 116.

6. Anticorps selon la revendication 1 qui est constitué de deux immunoglobulines à chaîne légère et de deux immunoglobulines à chaîne lourde, dans lequel chaque immunoglobuline à chaîne légère est constituée de la séquence
10 d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-238 de la SEQ ID NO: 126 et chaque immunoglobuline à chaîne lourde est constituée de la séquence d'acides aminés présentée dans la SEQ ID NO: 116.

7. Anticorps selon la revendication 1 qui est constitué de deux immunoglobulines à chaîne légère et de deux immunoglobulines à chaîne lourde,
15 dans lequel chaque immunoglobuline à chaîne légère est constituée de la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 21-238 de la SEQ ID NO: 126 et chaque immunoglobuline à chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés présentée dans les acides aminés 1-119 de la SEQ ID NO: 116.

8. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque
20 des revendications 1-7 qui est exprimé à partir d'une cellule d'ovaire de hamster chinois (CHO).

9. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-7 qui est glycosylé avec un ou plusieurs glucanes liés à N de CHO qui sont G0-F, G1-F, G2-F, G0, G1, G2 ou Man5.

10. Composition comprenant l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un véhicule ou un diluant pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition selon la revendication 10 comprenant en outre un anticorps anti-PD-1.

12. Composition selon la revendication 11, dans laquelle l'anticorps anti-PD-1 est Pembrolizumab.

13. Dispositif d'injection comprenant l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-9 ou une composition selon l'une quelconque des revendications 10-12.

14. Polynucléotide codant pour: le domaine variable de chaîne légère et le domaine variable de chaîne lourde ou une immunoglobuline à chaîne légère et une immunoglobuline à chaîne lourde des anticorps ou des fragments de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-9.

15. Vecteur comprenant le polynucléotide selon la revendication 14.

16. Cellule hôte comprenant l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-9, le polynucléotide selon la revendication 14 ou le vecteur selon la revendication 15.

17. Procédé pour la production d'un anticorps ou d'un fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1-9 comprenant:

a. la culture d'une cellule hôte comprenant un polynucléotide codant pour une immunoglobuline à chaîne légère et une immunoglobuline à chaîne lourde de l'anticorps ou un domaine variable de chaîne légère et un domaine variable

de chaîne lourde du fragment de liaison à un antigène dans un milieu de culture dans des conditions favorables pour une expression du polynucléotide; et

b. optionnellement, la récupération de l'anticorps ou du fragment de liaison à un antigène à partir de la cellule hôte et/ou du milieu de culture.

5 18. Procédé selon la revendication 17, dans laquelle la cellule hôte est une cellule d'ovaire de hamster chinois.

19. Anticorps ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à LAG3 humain qui est le produit du procédé selon la revendication 17 ou 18.

10 20. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-9 ou composition selon l'une quelconque des revendications 10-12, pour utilisation dans le traitement du corps humain par thérapie.

15 21. Anticorps ou fragment de liaison à un antigène selon l'une quelconque des revendications 1-9 ou composition selon l'une quelconque des revendications 10-12, pour utilisation dans le traitement du cancer.