

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40908 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/24; A61P 27/02**
- (43) Date de publication : **29.11.2019**
- 
- (21) N° Dépôt : **40908**
- (22) Date de Dépôt : **06.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **07.11.2014 US 201462077105 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/059532 06.11.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15797538.4**
- (71) Demandeur(s) : **Sesen Bio, Inc., 245 First Street, Suite 1800 Cambridge, Massachusetts 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SCHMIDT, Michael March ; TISDALE, Alison ; FURFINE, Eric, Steven ; ZARBIS-PAPASTOITSIS, Grigorios**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-IL-6 AMÉLIORÉS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des anticorps anti-IL-6 améliorés. L'invention concerne des utilisations des anticorps dans le traitement de maladies associées à IL -6, par exemple, des maladies oculaires telles que l'œdème maculaire diabétique.

### **Revendications**

1. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène comprenant une région variable de chaîne lourde comprenant SEQ ID NO: 37 et une région variable de chaîne légère comprenant SEQ ID NO: 38.
2. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène comprenant une séquence de chaîne lourde comprenant SEQ ID NO: 41 et une séquence de chaîne légère comprenant SEQ ID NO: 42 ; ou anticorps ou fragment de liaison à l'antigène comprenant une séquence de chaîne lourde comprenant SEQ ID NO:41 et une séquence de chaîne légère comprenant SEQ ID NO:42 comprenant une mutation (par exemple, 1, 2, 3, ou 4 mutations) à une ou plusieurs positions correspondant à H311, D313, I254, ou H436 (numérotation telle que dans SEQ ID NO: 41).
3. Fab comprenant une séquence de chaîne lourde comprenant SEQ ID NO: 39 ou SEQ ID NO: 54 et une séquence de chaîne légère comprenant SEQ ID NO: 42.
4. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 1, où l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène présente une rétention améliorée dans l'oeil lorsqu'il est administré par voie intravitréenne par comparaison au tocilizumab et/ou à l'afflibcept.
5. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 et 4, où l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène comprend une mutation (par exemple, 1, 2, 3, ou 4 mutations) à une ou plusieurs positions correspondant à H311, D313, I254, ou H436 (numérotation telle que dans SEQ ID NO: 41).
6. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 2 ou 5, dans lequel ladite mutation est sélectionnée parmi l'une ou plusieurs des mutations H311A, H311E, H311N, D313T, I254A, I254R, et H436A.
7. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 2 et 5 à 6, dans lequel ladite mutation est une mutation H311A (numérotation telle que dans SEQ ID NO: 41).
8. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 2 et 5 à 7, dans lequel ladite mutation réduit l'accumulation systémique

de l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène par comparaison à l'accumulation systémique d'un anticorps ou fragment de liaison à l'antigène qui ne comprend pas la mutation.

**9.** Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 2 et 5 à 7, dans lequel ladite mutation réduit l'accumulation systémique de l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène par comparaison à l'accumulation systémique d'un anticorps ou fragment de liaison à l'antigène qui ne comprend pas la mutation, où l'accumulation systémique est évaluée suite à une administration intravitréenne de l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène.

**10.** Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, où l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène possède une demi-vie systémique plus courte que celle du tocilizumab et/ou de l'aflibercept.

**11.** Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, où l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène est une isoforme IgG2-A ou une isoforme IgG2-A/B, mais pas une isoforme IgG2-B.

**12.** Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène comprenant une séquence de chaîne lourde comprenant SEQ ID NO: 47 et une séquence de chaîne légère comprenant SEQ ID NO: 42.

**13.** Composition comprenant l'anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et facultativement, un véhicule de qualité pharmaceutique.

**14.** Composition selon la revendication 13, où la composition comprend au moins 60, 70, 80, 90, 95, ou 99 % d'isoformes IgG2-A ou IgG2-A/B de l'anticorps, ou une combinaison de celles-ci.

**15.** Composition selon la revendication 13 ou 14, où la composition comprend moins de 10 %, 5 %, 2 %, 1 %, ou 0,5 % d'isoformes IgG2-B de l'anticorps.

**16.** Composition selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, ou anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, destiné(e) à être utilisé(e) dans le traitement d'une maladie associée à l'IL-6

**17.** Composition destinée à être utilisée selon la revendication 16, ou anticorps ou fragment de liaison à l'antigène destiné à être utilisé selon la revendication 16, pour une utilisation dans le traitement d'une maladie oculaire caractérisée par un taux élevé d'IL-6.

**18.** Composition selon l'une quelconque des revendications 13 à 15 ou anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, destiné(e) à être utilisé(e) dans le traitement de l'oedème maculaire diabétique (OMD), de la rétinopathie diabétique, de la sécheresse oculaire (par exemple, maladie des yeux secs ou syndrome des yeux secs), de la conjonctivite allergique, de l'uvéïte, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP), du décollement de la rétine rhégmato-gène (DRR), de l'occlusion veineuse rétinienne (OVR), de la neuromyérite optique (NMO), d'une greffe de cornée, d'une abrasion cornéenne, ou d'une lésion physique à l'oeil.

**19.** Acide nucléique comprenant une séquence codant pour un anticorps ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

**20.** Vecteur comprenant l'acide nucléique selon la revendication 19.

**21.** Cellule comprenant le vecteur selon la revendication 20.