

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42270 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/39; A61K 39/395; C07K 16/30; A61P 37/04; C07K 16/28; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.03.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **42270**
- (22) Date de Dépôt : **24.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **24.06.2015 US 201562184018 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/039165 24.06.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive Horsham, PA 19044 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **LOKHORST, Henk M. ; MUTIS, Tuna ; SASSER, Amy ; AHMADI, Tahamtan ; CASNEUF, Tineke**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :16815351.8
-
- (54) Titre : **MODULATION IMMUNITAIRE ET TRAITEMENT DE TUMEURS SOLIDES AVEC DES ANTICORPS SE LIANT SPÉCIFIQUEMENT À CD38**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes d'immunomodulation et de traitement de patients présentant des tumeurs solides avec des anticorps se liant spécifiquement à CD38.

Revendications

1. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation dans le traitement d'un patient présentant
5 une tumeur solide, comprenant la VH de la SEQ ID NO: 4 et la VL de la SEQ ID NO: 5, l'anticorps étant de l'isotype IgG1.
2. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une
10 utilisation selon la revendication 1, l'anticorps comprenant l'acide aminé à chaîne lourde de la SEQ ID NO: 12 et l'acide aminé de la chaîne légère de la SEQ ID NO: 13.
- 15 3. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon la revendication 1, l'anticorps étant de l'isotype IgG1K.
- 20 4. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel la tumeur solide est un mélanome, un cancer du poumon, un cancer du poumon épidermoïde non à petites
25 cellules (NSCLC), un NSCLC non squameux, un cancer colorectal, un cancer de la prostate, un cancer de la prostate résistant à la castration, un cancer de
30 l'estomac, un cancer de l'ovaire, un cancer gastrique, un cancer du foie, un cancer du pancréas, un cancer de la thyroïde, un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou, un carcinome de l'œsophage ou du tube digestif, un cancer du sein, un cancer de la trompe de

Fallope, un cancer du cerveau, un cancer urétral, un cancer génito-urinaire, une endométriose, un cancer du col de l'utérus ou une lésion métastatique du cancer.

- 5 5. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel la tumeur solide ne présente pas d'expression détectable de la CD38.
- 10 6. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 produisant une réponse immunitaire chez le patient, dans lequel la réponse immunitaire est une réponse à des
15 cellules T effectrices (Teff), dans lequel la réponse à Teff est médiée par les cellules T CD8⁺ et dans lequel la réponse à Teff est une augmentation du nombre de cellules T CD8⁺.
- 20 7. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 inhibant la fonction d'une cellule immunosuppressive, dans lequel :
- 25 a. la cellule de suppression immunitaire est une cellule T régulatrice (Treg), la Treg étant une cellule T CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}, la Treg exprimant CD38, la fonction Treg étant inhibée en tuant la Treg, et la destruction de la Treg étant médiée par la cytotoxicité cellulaire
30 dépendante des anticorps (ADCC) ; ou
- b. la cellule de suppression immunitaire est une cellule suppressive d'origine myéloïde (MDSC), la MDSC étant une cellule CD11b⁺HLADR⁻CD14⁻CD33⁺CD15⁺, la cellule CD11b⁺HLADR⁻CD14⁻CD33⁺CD15⁺ exprimant CD38, la fonction
35 MDSC étant inhibée en tuant la MDSC, et la destruction de la MDSC étant médiée par l'ADCC ; ou
- c. la cellule de suppression immunitaire est une cellule B régulatrice (Breg), la Breg étant une cellule CD19⁺CD24⁺CD38⁺, la fonction Breg étant inhibée en tuant

la Breg, et la destruction de la Breg étant médiée par l'ADCC ; ou

d. la cellule immunosuppressive se trouve dans le sang périphérique.

5

8. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-7, l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 étant administré en combinaison avec un deuxième agent thérapeutique, tel que dans lequel le deuxième agent thérapeutique étant un agent chimiothérapeutique, un traitement anticancéreux ciblé, un médicament de référence pour le traitement des tumeurs solides ou un inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

15

9. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon la revendication 8, dans lequel l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un anticorps anti-PD-1, un anticorps anti-PD-L1, un anticorps anti-PD-L2, un anticorps anti-LAG3, un anticorps anti-TIM3, ou un anticorps anti-CTLA-4.

10. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon la revendication 9, dans lequel :

25 a. l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un anticorps anti-PD-1, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 comprend :

i. la VH de la SEQ ID NO: 22 et la VL de la SEQ ID NO: 23 ;

30 ii. la VH de la SEQ ID NO: 24 et la VL de la SEQ ID NO: 25 ;

iii. la VH de la SEQ ID NO: 32 et la VL de la SEQ ID NO: 33 ; ou

35 iv. la VH de la SEQ ID NO: 34 et la VL de la SEQ ID NO: 35 ; ou

b. l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un anticorps anti-PD-L1, éventuellement dans lequel l'anticorps anti-PD-L1 comprend :

- i. la VH de la SEQ ID NO: 26 et la VL de la SEQ ID NO: 27 ;
- ii. la VH de la SEQ ID NO: 28 et la VL de la SEQ ID NO: 29 ; ou
- 5 iii. la VH de la SEQ ID NO: 30 et la VL de la SEQ ID NO: 31 ; ou
- c. l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un anticorps anti-PD-L2 ; ou
- d. l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un
10 anticorps anti-LAG3 ; ou
- e. l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire est un anticorps anti-TIM-3 ; éventuellement dans lequel l'anticorps anti-TIM-3 comprend :
- i. la VH de la SEQ ID NO: 36 et la VL de la SEQ ID NO:
15 37 ; ou
- ii. la VH de la SEQ ID NO: 38 et la VL de la SEQ ID NO: 39.
11. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une
20 utilisation selon l'une quelconque des revendications 8-10, dans lequel le deuxième agent thérapeutique est administré simultanément, séquentiellement ou séparément.
- 25 12. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-11, l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 étant administré de manière parentérale par perfusion intraveineuse ou injection de bolus, de manière
30 intramusculaire, de manière sous-cutanée ou de manière intrapéritonéale.
13. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-
35 12, l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 étant administré par voie intraveineuse.
14. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une utilisation selon l'une des revendications 1-12,

- 5 -

l'anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 étant administré par voie sous-cutanée.

15. Anticorps qui se lie spécifiquement à CD38 pour une
5 utilisation selon l'une des revendications 1-14, dans
lequel :
- a. le patient est traité ou a été traité par
radiothérapie ; et/ou
 - b. le patient a subi ou va subir une intervention
10 chirurgicale.