

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42542 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/28; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **42542**
- (22) Date de Dépôt : **28.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **30.07.2015 US 201562198867 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/044430 28.07.2016**
- (71) Demandeur(s) : **MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive Rockville, MD 20850 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **JOHNSON, Leslie, S. ; SHAH, Kalpana ; BONVINI, Ezio ; MOORE, Paul, A. ; KOENIG, Scott ; SMITH, Douglas, H. ; LA MOTTE-MOHS, Ross**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **16831339.3**
-
- (54) Titre : **MOLÉCULES SE LIANT À PD-1 ET MÉTHODES D'UTILISATION CORRESPONDANTES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps anti-PD-1 sélectionnés capables de se lier à la fois au PD-1 du singe cynomolgus et au PD-1 humain : anticorps monoclonal 1 contre PD-1 (PD-1 mAb 1), PD-1 mAb 2, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 4, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8, PD-1 mAb 9, PD-1 mAb 10, PD-1 mAb 11, PD-1 mAb 12, PD-1 mAb 13, PD-1 mAb 14 ou PD-1 mAb 15, et des versions humanisées et chimériques de tels anticorps. L'invention concerne également des molécules se liant à PD-1 qui comprennent des fragments se liant à PD-1 issus de tels anticorps anti-PD-1, des immunoconjugués, et des molécules bispécifiques, dont des diacorps, des BiTEs, des anticorps bispécifiques, etc., qui comprennent (i) de tels fragments se liant à PD-1, et (ii) un domaine capable de se lier à un épitope d'une molécule impliquée dans la régulation d'un point de contrôle immunitaire présent à la surface de cellules immunitaires. La présente invention concerne également des méthodes d'utilisation de molécules se liant à PD-1 pour stimuler la réponse immunitaire, ainsi que des méthodes de détection de PD-1.

Revendications

1. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de chaîne lourde et un domaine variable de chaîne légère, dans lequel :
- 5 ledit domaine variable de chaîne lourde comprend la séquence d'acides aminés de **SEQ ID NO: 147**, et ledit domaine variable de chaîne légère comprend la séquence
- 10 d'acides aminés de **SEQ ID NO: 153**.
2. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 1, dans lequel ledit anticorps comprend une région Fc, et dans lequel :
- 15 (a) ladite région Fc est l'isotype IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 ;
- (b) ladite molécule comprend en outre un domaine charnière ; ou
- 20 (c) ladite région Fc est un domaine Fc de l'IgG4, et ledit anticorps comprend en outre un domaine charnière de l'IgG4 qui comprend une mutation stabilisante.
3. Anticorps anti-PD-1 humain selon la revendication 2, dans lequel ledit anticorps comprend les **SEQ ID NO: 264 et 266**.
- 25
4. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 2, dans

lequel ladite région Fc est une région Fc variante qui comprend :

(a) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un

5 Fc γ R ; et/ou

(b) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante.

10 5. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 4, dans lequel :

(A) lesdites modifications qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un Fc γ R comprennent les
15 substitutions L234A ; L235A ; ou L234A et L235A, ladite numérotation étant celle de l'indice EU selon Kabat ;
et

(B) lesdites modifications qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante comprennent les
20 substitutions M252Y ; M252Y et S254T ; M252Y et T256E ;
M252Y, S254T et T256E ; ou K288D et H435K, ladite numérotation étant celle de l'indice EU selon Kabat.

6. Composition comprenant l'anticorps de liaison à
25 l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

7. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à
30 l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou composition selon la revendication 6, pour utilisation dans un procédé de stimulation d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T d'un sujet présentant un cancer ou une
35 infection.

8. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou composition selon la

revendication 6, pour utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un état associé à un système immunosupprimé, la maladie ou l'état étant un cancer ou une infection.

5

9. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou composition selon la revendication 6, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer ou d'une infection.

10. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain ou composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, dans lequel ledit cancer est choisi dans le groupe consistant en une tumeur de la glande surrénale, un cancer associé au SIDA, un sarcome alvéolaire des parties molles, une tumeur astrocytaire, un cancer de la vessie, un cancer des os, un cancer du cerveau et de la moëlle épinière, une tumeur métastatique du cerveau, un cancer du sein, un cancer du corps carotidien, un cancer du col de l'utérus, un chondrosarcome, un chordome, un carcinome à cellules rénales chromophobes, un carcinome à cellules claires, un cancer du côlon, un cancer colorectal, un histiocytome fibreux bénin cutané, une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, un épendymome, une tumeur d'Ewing, un chondrosarcome myxoïde extrasquelettique, une fibrogenèse osseuse imparfaite, une dysplasie fibreuse des os, un cancer de la vésicule biliaire ou du canal cholédoque, un cancer gastrique, une maladie trophoblastique gestationnelle, une tumeur germinale, un cancer de la tête et du cou, un carcinome hépatocellulaire, une tumeur des îlots de Langerhans, un sarcome de Kaposi, un cancer du rein, une leucémie, un lipome/une tumeur lipomateuse bénigne, un liposarcome/une tumeur lipomateuse maligne, un cancer du foie, un lymphome, un cancer du poumon, un médulloblastome, un mélanome, un méningiome, une néoplasie endocrinienne multiple, un myélome multiple,

un syndrome myélodysplasique, un neuroblastome, des tumeurs neuroendocriniennes, un cancer des ovaires, un cancer du pancréas, un carcinome thyroïdien papillaire, une tumeur parathyroïdienne, un cancer pédiatrique, une
5 tumeur des gaines des nerfs périphériques, un phéochromocytome, une tumeur pituitaire, un cancer de la prostate, un mélanome uvéal postérieur, un trouble hématologique rare, un cancer métastatique du rein, une tumeur rhabdoïde, un rhabdomyosarcome, un sarcome, un
10 cancer de la peau, un sarcome des tissus mous, un cancer à cellules squameuses, un cancer de l'estomac, un sarcome synovial, un cancer des testicules, un carcinome thymique, un thymome, un cancer métastatique de la thyroïde, et un cancer de l'utérus.

15

11. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain ou composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, dans lequel ledit cancer est un cancer colorectal, un carcinome
20 hépatocellulaire, un gliome, un cancer du rein, un cancer du sein, un myélome multiple, un cancer de la vessie, un neuroblastome ; un sarcome, un lymphome non hodgkinien, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer des ovaires, un cancer du pancréas, un cancer
25 rectal, une leucémie myéloïde aiguë (LMA), une leucémie myélogène chronique (LMC), une leucémie lymphoblastique B aiguë (LLB), une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), une leucémie à cellules chevelues (LCC), un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes
30 blastiques (NCDPB), des lymphomes non hodgkiniens (LNH), y compris une leucémie à cellules du manteau (LCM) et un lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC), un lymphome de Hodgkin, une mastocytose systémique ou un lymphome de Burkitt.

35

12. Utilisation de l'anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou composition selon la revendication 6, pour la détection

in vitro du PD-1, ledit anticorps étant marqué d'une manière détectable.