

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43035 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 39/395; G01N 33/574; C07K 16/28; G01N 33/50; C07K 16/22**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **43035**
- (22) Date de Dépôt : **30.09.2016**
- (30) Données de Priorité : **02.10.2015 GB 201517531**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/073520 30.09.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Sanderring 2 97070 Würzburg (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WISCHHUSEN, Jörg ; HAAKE, Markus ; DUMMER, Reinhard ; MEHLING, Matthias ; SCHÄFER, Tina ; SELLE, Martina**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16778750.6**
-
- (54) Titre : **POLYTHÉRAPIE UTILISANT DES INHIBITEURS DU FACTEUR DE DIFFÉRENCIATION ET DE CROISSANCE HUMAINE 15 (GDF -15) ET DES BLOQUEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des utilisations d'inhibiteurs du facteur de différenciation et de croissance humaine 15 (GDF-15), et des utilisations combinées de ces inhibiteurs avec des bloqueurs de points de contrôle immunitaire, dans le traitement de cancers solides.

REVENDEICATIONS

1. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé dans un procédé pour une immunothérapie anti-cancéreuse, le procédé étant un procédé de traitement d'un cancer solide en association avec un bloqueur de points de contrôle immunitaires chez un patient humain, dans lequel l'inhibiteur de l'hGDF-15 doit être administré au patient humain, dans lequel l'inhibiteur de l'hGDF-15 est un anticorps monoclonal capable de se lier à l'hGDF-15, ou une partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15, et dans lequel le bloqueur de points de contrôle immunitaires est choisi parmi un ou plusieurs du groupe suivant consistant en :

- i) un inhibiteur du PD-1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-1 humain ; et
- ii) un inhibiteur du PD-L1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-L1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-L1 humain.

2. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé selon la revendication 1, dans lequel le patient est un patient qui présente un taux sérique d'hGDF-15 d'au moins 1,2 ng/ml avant le début de l'administration de l'inhibiteur de l'hGDF-15, dans lequel le patient est de préférence un patient qui présente un taux sérique d'hGDF-15 d'au moins 1,5 ng/ml avant le début de l'administration de l'inhibiteur de l'hGDF-15, et dans lequel le patient est plus préférentiellement un patient qui présente un taux sérique d'hGDF-15 d'au moins 1,8 ng/ml avant le début de l'administration de l'inhibiteur de l'hGDF-15 ;

et/ou dans lequel le cancer est sélectionné dans le groupe constitué par un mélanome, un cancer colorectal, un cancer de la prostate, un cancer de la tête et du cou, un cancer urothélial, un cancer de l'estomac, un cancer du pancréas, un cancer du foie, un cancer des testicules, un cancer de l'ovaire, un cancer de l'endomètre, un cancer du col de l'utérus, un cancer du cerveau, un cancer du sein, un cancer gastrique, un carcinome des cellules rénales, un sarcome d'Ewing, un cancer du poumon non à petites cellules et un cancer du poumon à petites cellules, dans lequel le cancer est de préférence choisi dans le groupe constitué par un mélanome, un cancer colorectal, un cancer de la prostate, un cancer de la tête et du cou, un cancer urothélial, un cancer de l'estomac, un cancer du pancréas, un cancer du foie, un cancer des testicules, un cancer de l'ovaire, un cancer de l'endomètre et un cancer du col de l'utérus, et dans lequel le cancer est plus

préférentiellement choisi dans le groupe constitué par un mélanome, un cancer colorectal, un cancer de la prostate, un cancer de la tête et du cou, un cancer urothélial et un cancer de l'estomac ;

5 et/ou dans lequel le cancer est choisi dans le groupe constitué par un mélanome, un carcinome buccal à cellules squameuses, un cancer colorectal et un cancer de la prostate.

3. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes,

10 dans lequel l'inhibiteur est un anticorps monoclonal capable de se lier à l'hGDF-15, ou une partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15, dans lequel

(i) la liaison est une liaison à un épitope conformationnel ou discontinu sur l'hGDF-15, et dans lequel l'épitope conformationnel ou discontinu est composé par les séquences d'acides aminés de SEQ ID N° : 25 et SEQ ID N° : 26, et/ou dans lequel

15 (ii) l'anticorps ou la partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15 comprend un domaine variable de chaîne lourde qui comprend une région CDR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 3, une région CDR2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 4 et une région CDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N : 5, et dans lequel l'anticorps ou la partie de celui-ci se liant à l'hGDF-
20 15 comprend un domaine variable de chaîne légère qui comprend une région DCR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 6, une région CDR2 comprenant la séquence d'acides aminés ser-ala-ser et une région CDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 7.

25 4. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes,

dans lequel le procédé est un procédé pour le traitement de métastases cancéreuses, et/ou

30 dans lequel l'inhibiteur de l'hGDF-15 augmente le pourcentage de cellules CD8+T dans le cancer en augmentant l'adhérence de cellules CD8+T à des cellules endothéliales et en augmentant ainsi l'entrée des cellules CD8+T du flux sanguin dans le cancer.

5. Composition comprenant un inhibiteur de l'hGDF-15 et un bloqueur de points de contrôle immunitaires, dans laquelle l'inhibiteur de l'hGDF-15 est un anticorps monoclonal capable de se lier à l'hGDF-15, ou une partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15, et dans laquelle le bloqueur de points de contrôle immunitaires est choisi parmi un ou plusieurs du groupe suivant consistant en :
- 5
- i) un inhibiteur du PD-1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-1 humain ; et
 - ii) un inhibiteur du PD-L1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-L1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-L1 humain.
- 10
6. Composition selon la revendication 5, destinée à être utilisée en médecine.
7. Kit comprenant un inhibiteur de l'hGDF-15 et au moins un bloqueur de points de contrôle immunitaires, dans lequel l'inhibiteur de l'hGDF-15 est un anticorps monoclonal capable de se lier à l'hGDF-15, ou une partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15, et dans lequel le bloqueur de points de contrôle immunitaires est choisi parmi un ou plusieurs parmi le groupe suivant consistant en :
- 15
- i) un inhibiteur du PD-1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-1 humain ; et
 - ii) un inhibiteur du PD-L1 humain, l'inhibiteur étant un anticorps monoclonal capable de se lier au PD-L1 humain, ou une partie de celui-ci se liant au PD-L1 humain.
- 20
8. Kit selon la revendication 7, dans lequel l'inhibiteur de l'hGDF-15 et un ou plusieurs ou tous les bloqueurs de points de contrôle immunitaires sont contenus dans des récipients distincts ou dans un seul récipient.
- 25
9. Composition destinée à être utilisée en médecine selon la revendication 6, ou kit selon la revendication 7 ou 8, destiné à être utilisé dans un procédé pour traiter un cancer solide, dans laquelle le procédé est de préférence un procédé pour une immunothérapie anti-cancéreuse et dans laquelle le cancer est de préférence tel que défini dans la revendication 2.
- 30

10. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel l'utilisation est une utilisation en association avec l'acide polyinosinique:polycytidylique, dans lequel l'association est une association avec l'acide polyinosinique:polycytidylique.

5

11. Inhibiteur de l'hGDF-15 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1-4 et 10, dans lequel l'utilisation est une utilisation en association avec un anticorps anti-CD40 humain stimulant le système immunitaire, de préférence un anticorps anti-CD40 humain monoclonal stimulant le système immunitaire.

10

12. Association médicamenteuse comprenant un inhibiteur de l'hGDF-15 et l'un quelconque parmi les suivants :

a) l'acide polyinosinique:polycytidylique ;

b) un anticorps anti-CD40 humain stimulant le système immunitaire, de préférence un anticorps anti-CD40 humain monoclonal stimulant le système immunitaire ; ou

c) l'acide polyinosinique:polycytidylique et un anticorps anti-CD40 humain stimulant le système immunitaire, de préférence un anticorps anti-CD40 humain monoclonal stimulant le système immunitaire,

20 destinée à être utilisée dans un procédé de traitement d'un cancer solide chez un patient humain, dans laquelle l'association comprend éventuellement un bloqueur de points de contrôle immunitaires, et dans laquelle l'inhibiteur est un anticorps monoclonal capable de se lier à l'hGDF-15, ou une partie de celui-ci se liant à l'hGDF-15.