

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43186 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; A61P 35/00; C12N 15/13; C07K 16/28; C07K 16/18**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **43186**
- (22) Date de Dépôt : **01.11.2016**
- (30) Données de Priorité : **03.11.2015 US 201562250095 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/059833 01.11.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive Horsham, PA 19044 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SANTULLI-MAROTTO, Sandra ; POWERS, Gordon ; WU, Sheng-Jiun ; VERONA, Raluca ; FERRANTE, Catherine ; SABINS, Nina Chi ; DEANGELIS, Nikki A. ; WIEHAGEN, Karla R. ; UBANI, Enrique-Zudaire**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16862773.5**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS SE LIANT SPÉCIFIQUEMENT À PD-1 ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps se liant spécifiquement à PD-1, des polynucléotides codant pour ces anticorps ou fragments, et des méthodes de préparation et d'utilisation de ceux-ci.

Revendications

1. Anticorps antagoniste isolé se liant spécifiquement à PD-1 ou partie de liaison à un antigène de celui-ci, comprenant une région variable à chaîne lourde (VH) de SEQ ID NO: 48 et une région variable à chaîne légère (VL) de SEQ ID NO: 56.
2. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1, comprenant une chaîne lourde (HC) de SEQ ID NO: 72 et une chaîne légère (LC) de SEQ ID NO: 73.
3. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1, l'anticorps possédant une, deux ou trois des propriétés suivantes :
 - a) il augmente une activation de cellules T CD4+ ou CD8+ spécifiques à l'antigène d'une manière dose-dépendante, l'activation étant mesurée à l'aide d'une analyse de rappel d'antigène de cytomégalovirus (analyse CMV) telle que décrite dans l'Exemple 1 ;
 - b) il se lie à la PD-1 humaine avec la KD inférieure à 1 nM, la KD étant mesurée en utilisant un système ProteOn XPR36 à +25 °C ;
 - c) il se lie à la PD-1 de cynomolgus de SEQ ID NO: 3 avec la KD inférieure à 1 nM, la KD étant

mesurée en utilisant un système ProteOn XPR36 à +25 °C.

4. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de
5 celui-ci selon l'une quelconque des revendications
1 à 3, l'anticorps étant humain.
5. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de
celui-ci selon l'une quelconque des revendications
10 1 à 4, l'anticorps étant :
- a) un isotype de IgG4 ;
 - b) un isotype de IgG1 ;
 - c) un isotype de IgG2 ;
 - d) un isotype de IgG3 ;
 - 15 e) un isotype de IgG4 comprenant une substitution
S228P ;
 - f) un isotype de IgG1 comprenant des substitutions
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S et
P331S ;
 - 20 g) un isotype de IgG2 comprenant des substitutions
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S et
P331S ;
 - h) un isotype de IgG4 comprenant des substitutions
F234A, L235A, G237A, P238S et Q268A ;
 - 25 i) un isotype de IgG1 comprenant des substitutions
L234A, L235A, ou L234A et L235A ;
 - j) un isotype de IgG4 comprenant des substitutions
F234A, L235A, ou F234A et L235A ;
 - k) un isotype de IgG2 comprenant une substitution
30 V234A ; ou
 - l) un isotype de IgG4 comprenant des substitutions
S228P, F234A et L235A, la numérotation des
résidus étant selon l'Index UE.
- 35 6. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de
celui-ci selon l'une quelconque des revendications
1 à 5, l'anticorps étant un anticorps
bispécifique, éventuellement se liant à PD-L1 (SEQ
ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8), LAG-3 (SEQ ID NO:

- 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), CEACAM-5 (SEQ ID NO: 307), OX-40 (SEQ ID NO: 279), GITR (SEQ ID NO: 271), CD27 (SEQ ID NO: 280), VISTA (SEQ ID NO: 286), CD137 (SEQ ID NO: 281), TIGIT (SEQ ID NO: 301) ou CTLA-4 (SEQ ID NO: 292).
- 5
7. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps ou la partie de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendication 1 à 6 et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 10
8. Polynucléotide :
- 15 a) codant pour la VH de SEQ ID NO: 48 et la VL de SEQ ID NO: 56 ;
- b) codant la HC de SEQ ID NO: 72 et la LC de SEQ ID NO: 73 ; ou
- c) comprenant les séquences de polynucléotides des SEQ ID NO: 196 et SEQ ID NO: 197.
- 20
9. Vecteur comprenant le polynucléotide selon la revendication 8.
10. Cellule hôte comprenant :
- 25 a) le vecteur selon la revendication 9 ; ou
- b) un polynucléotide codant la VH de SEQ ID NO: 48 ou la HC de SEQ ID NO: 72, ou comprenant la séquence de polynucléotides de SEQ ID NO: 196 ; et
- 30 c) un polynucléotide codant la VL de SEQ ID NO: 56 ou la LC de SEQ ID NO: 73, ou comprenant la séquence de polynucléotides de SEQ ID NO: 197.
11. Procédé de production d'un anticorps antagoniste se liant spécifiquement à la PD-1 ou d'une partie de liaison à un antigène de celui-ci, comprenant la culture de la cellule hôte selon la revendication 10 dans des conditions telles que l'anticorps ou la partie de liaison à un antigène

de celui-ci soit exprimé(e), et la récupération de l'anticorps ou de la partie de liaison à un antigène de celui-ci produit(e) par la cellule hôte.

- 5
12. Anticorps isolé ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un cancer chez un sujet.
- 10
13. Anticorps isolé ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation selon la revendication 12, le cancer étant
- 15
- (a) une tumeur solide, par exemple un mélanome, un cancer du poumon, un cancer du poumon non à petites cellules squameux (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 l'estomac, un cancer de l'ovaire, un cancer
- 20
- gastrique, un cancer du foie, un cancer pancréatique, un cancer de la thyroïde, un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou, des carcinomes de l'œsophage ou du tract gastro-intestinal, un cancer du sein, un cancer des trompes de Fallope, un cancer
- 25
- au cerveau, un cancer de l'urètre, un cancer génito-urinaire, une endométriose, un cancer du col de l'utérus ou une lésion métastatique du cancer ; ou
- 30
- (b) une malignité hématologique, par exemple un lymphome, un myélome ou une leucémie.
- 35
14. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications

- 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation dans un procédé d'amélioration d'une réponse immunitaire chez un sujet qui en a besoin pendant une durée suffisante pour améliorer la réponse immunitaire, éventuellement le sujet ayant un cancer ou une infection virale.
- 5
15. Anticorps ou partie de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, l'anticorps, la partie de liaison à un antigène de celui-ci ou la composition pharmaceutique étant administré(e) en combinaison avec un deuxième agent thérapeutique, éventuellement :
- 10
- 15
- (A) l'anticorps ou la partie de liaison à un antigène de celui-ci et le deuxième agent thérapeutique étant administrés simultanément, séquentiellement ou séparément, et/ou
- 20
- (B) le deuxième agent thérapeutique étant :
- 25
- a) un médicament standard pour le traitement de la tumeur solide ou de la malignité hématologique, le médicament standard étant anastrozole, bicalutamide, sulfate de bléomycine, busulfan, injection de busulfan, capécitabine, N4-pentoxycarbonyl-5-désoxy-5-fluorocytidine, carboplatine, carmustine, chlorambucil, cisplatine, cladribine, cyclophosphamide, cytarabine, arabinoside de cytosine, injection de liposome de cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, chlorhydrate de daunorubicine, injection de liposome de citrate de daunorubicine, dexaméthasone, docétaxel, chlorhydrate de doxorubicine, étoposide, fludarabine phosphate, 5-
- 30
- 35

fluorouracil, flutamide, tézacitibine,
Gemcitabine (difluorodésoxycytidine),
hydroxyurée, Idarubicine, ifosfamide,
irinotécan, L-asparaginase, leucovorine
5 calcium, melphalan, 6-mercaptopurine,
méthotrexate, mitoxantrone, paclitaxel,
phoenix, pentostatine, polifeprosan 20 avec
implant de carmustine, citrate de
tamoxifène, téniposide, 6-thioguanine,
10 thiotépa, tirapazamine, chlorhydrate de
topotécan pour injection, vinblastine,
vincristine, vinorelbine, Ibrutinib,
idélalisib, ou brentuximab védotine ;

b) un agoniste de CD86 (SEQ ID NO: 264),
15 CD80 (SEQ ID NO: 265), CD28 (SEQ ID NO:
266), ICOS (SEQ ID NO: 267), ICOS ligand
(SEQ ID NO: 268), TMIGD2 (SEQ ID NO: 269),
CD40 (SEQ ID NO: 270), GITR (SEQ ID NO:
271), 4-1BB ligand (SEQ ID NO: 271), OX40
20 ligand (SEQ ID NO: 272), CD70 (SEQ ID NO:
274), CD40L (SEQ ID NO: 275), TNFRSF25 (SEQ
ID NO: 264), LIGHT (SEQ ID NO: 277), GITR
ligand (SEQ ID NO: 278), OX-40 (SEQ ID NO:
279), CD27 (SEQ ID NO: 280), CD137 (SEQ ID
25 NO: 281), NKG2D (SEQ ID NO: 282), CD48 (SEQ
ID NO: 283), CD226 (SEQ ID NO: 284), ou
MICA (SEQ ID NO: 285);

c) un inhibiteur de PD-1 (SEQ ID NO: 1),
30 PD-L1 (SEQ ID NO: 5), PD-L2 (SEQ ID NO: 8),
VISTA (SEQ ID NO: 286), BTNL2 (SEQ ID NO:
287), B7-H3 (SEQ ID NO: 288), B7-H4 (SEQ ID
NO: 289), HVEM (SEQ ID NO: 290), HHLA2 (SEQ
ID NO: 291), CTLA-4 (SEQ ID NO: 292), LAG-3
(SEQ ID NO: 293), TIM-3 (SEQ ID NO: 138),
35 BTLA (SEQ ID NO: 294), CD160 (SEQ ID NO:
295), CEACAM-1 (SEQ ID NO: 296), LAIR1 (SEQ
ID NO: 297), TGF β (SEQ ID NO: 298), IL-10
(SEQ ID NO: 299), CD96 (SEQ ID NO: 300),
TIGIT (SEQ ID NO: 301), NKG2A (SEQ ID NO:

302), CD112 (SEQ ID NO: 303), CD47 (SEQ ID NO: 304), SIRPA (SEQ ID NO: 305) ou CD244 (SEQ ID NO: 306);

- 5 d) un anticorps antagoniste se liant spécifiquement à TIM-3 ;
- e) un anticorps antagoniste se liant spécifiquement à TIM-3 comprenant la VH et la VL des
- 10 i) SEQ ID NO: 145 et 155, respectivement ;
ii) SEQ ID NO: 146 et 156, respectivement ;
iii) SEQ ID NO: 148 et 157, respectivement ;
iv) SEQ ID NO: 147 et 155, respectivement ;
v) SEQ ID NO: 149 et 158, respectivement ;
15 vi) SEQ ID NO: 150 et 159, respectivement ;
vii) SEQ ID NO: 151 et 160, respectivement ;
viii) SEQ ID NO: 152 et 161, respectivement ;
ix) SEQ ID NO: 153 et 162, respectivement ;
20 x) SEQ ID NO: 154 et 163, respectivement ;
ou
xi) SEQ ID NO: 172 et 173, respectivement ;
- f) un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance de fibroblastes (FGFR) ;
- 25 g) un vaccin ;
- h) un anticorps agoniste se liant spécifiquement à GITR ;
- i) un anticorps agoniste se liant spécifiquement à OX40 ;
- 30 j) un anticorps agoniste se liant spécifiquement à OX40, comprenant la VH et la VL des SEQ ID NO: 309 et 310, respectivement ;
- k) un anticorps agoniste se liant spécifiquement à OX40, comprenant la VH et la VL des SEQ ID NO: 311 et 312, respectivement ;
- 35 l) un anticorps agoniste se liant spécifiquement à CD137 ;

- m) une thérapie avec un rayonnement ; ou
- n) une chirurgie.