

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43781 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/22; A61P 3/06**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **43781**
- (22) Date de Dépôt : **07.04.2017**
- (30) Données de Priorité : **08.04.2016 US 201662319980 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/026679 07.04.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GROMADA, Jesper ; MURPHY, Andrew J. ; GUSAROVA, Viktoria**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17719107.9**
-
- (54) Titre : **MÉTHODES DE TRAITEMENT DE L'HYPERLIPIDÉMIE À L'AIDE D'UN INHIBITEUR D'ANGPTL8 ET D'UN INHIBITEUR D'ANGPTL3**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés de traitement de patients souffrant d'hyperlipidémie, le patient étant insensible ou intolérant à un traitement, ou l'hyperlipidémie du patient étant insuffisamment régulée par un traitement comprenant une thérapie classique de modification des lipides. Les méthodes de l'invention permettent d'abaisser au moins un paramètre lipidique chez le patient par administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps ou d'un fragment de liaison à son antigène qui se lie spécifiquement à la protéine analogue à l'angiopoïétine 8 (ANGPTL8) en combinaison avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps qui se lie spécifiquement à la protéine analogue à l'angiopoïétine 3 (ANGPTL3). La combinaison d'un anticorps anti-ANGPTL8 et d'un anticorps anti-ANGPTL3 est utile dans le traitement de maladies telles que l'hypercholestérolémie, y compris l'hypercholestérolémie familiale (HF), l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH) et l'hypercholestérolémie familiale homozygote (hoFH), ainsi que l'hyperlipidémie, l'hyperlipoprotéïnémie et la dyslipidémie, y compris l'hypertriglycéridémie, la chylomicronémie, et pour prévenir ou traiter des maladies

ou des troubles, pour lesquels un métabolisme lipidique anormal est un facteur de risque, tels que des maladies cardiovasculaires.

REVENDICATIONS

1. Inhibiteur de protéine 8 du type angiopoïétine (ANGPTL8) à utiliser dans un procédé de traitement d'un patient souffrant d'hyperlipidémie en association avec un inhibiteur de la protéine 3 du type angiopoïétine (ANGPTL3), dans lequel l'inhibiteur d'ANGPTL8 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL8 et comprend une CDR1 à chaîne lourde (HCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, une CDR1 à chaîne légère (LCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ; et l'inhibiteur d'ANGPTL3 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la ANGPTL3 et comprend une HCDR1 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 13, une LCDR1 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17.

2. Inhibiteur de la protéine 3 du type angiopoïétine (ANGPTL3) à utiliser dans un procédé de traitement d'un patient souffrant d'hyperlipidémie en association avec un inhibiteur de la protéine 8 du type angiopoïétine (ANGPTL8), dans lequel l'inhibiteur d'ANGPTL3 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL3 et comprend une CDR1 à chaîne lourde (HCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 13, une CDR1 à chaîne légère (LCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; et l'inhibiteur d'ANGPTL8 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL8 et comprend une HCDR1 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, une LCDR1 ayant la

séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8.

3. Composition pharmaceutique à utiliser dans un procédé de traitement d'un patient souffrant d'hyperlipidémie, dans laquelle la composition comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'une combinaison d'un inhibiteur de la protéine 8 du type angiopoïétine (ANGPTL8) et d'un inhibiteur de la protéine 3 du type angiopoïétine (ANGPTL3), dans laquelle l'inhibiteur d'ANGPTL8 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL8 et comprend une CDR1 à chaîne lourde (HCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4, une CDR1 à chaîne légère (LCDR1) ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ; et l'inhibiteur d'ANGPTL3 est un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL3 et comprend une HCDR1 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11, une HCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12, une HCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 13, une LCDR1 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15, une LCDR2 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16, et une LCDR3 ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17.

4. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, l'inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, ou la composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 3, dans lesquels :

(a) l'hyperlipidémie est une hyperlipidémie familiale ou une hyperlipidémie acquise, éventuellement dans lesquels (i) l'hyperlipidémie familiale est une hypercholestérolémie choisie dans le groupe constitué de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) et de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH) ou (ii) l'hyperlipidémie acquise est le résultat d'une consommation excessive d'alcool, d'obésité, d'effets secondaires des médicaments (par exemple, hormones ou stéroïdes), de diabète, de maladie rénale, d'hypothyroïdie ou de grossesse ; ou

(b) l'hyperlipidémie est choisie dans le groupe constitué par l'hyperlipoprotéinémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie et l'hyperchylomicronémie.

5. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, l'inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, ou la composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 3, dans lesquels l'anticorps, ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL8 comprend une HCVR ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1 et une LCVR ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 5.

6. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, ou l'inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, dans lesquels l'inhibiteur d'ANGPTL8 est administré au patient par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

7. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, l'inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, ou la composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 3, dans lesquels :

(a) l'anticorps ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à ANGPTL3 comprend une HCVR ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10 et une LCVR ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ; et/ou

(b) l'anticorps d'ANGPTL3 est l'evinacumab.

8. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, ou inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, dans lesquels l'inhibiteur d'ANGPTL3 est administré au patient par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

9. Inhibiteur d'ANGPTL8 à utiliser dans le procédé de la revendication 1, ou l'inhibiteur d'ANGPTL3 à utiliser dans le procédé de la revendication 2, dans lesquels

(a) l'inhibiteur d'ANGPTL8 et l'inhibiteur d'ANGPTL3 sont administrés simultanément ou séquentiellement ; ou

(b) l'inhibiteur d'ANGPTL8 et l'inhibiteur d'ANGPTL3 sont administrés à des concentrations thérapeutiquement efficaces dans des compositions pharmaceutiques séparées ou sont co-formulés dans une composition pharmaceutique.

10. Composition pharmaceutique à utiliser dans le procédé de la revendication 3, dans laquelle la composition pharmaceutique est administrée au patient par voie sous-cutanée ou intraveineuse.