

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44146 B1**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; A61K 39/395; A61K 45/06; C07K 16/30; A61P 35/02; A61P 43/00; C07K 16/28; A61P 35/00**
- 
- (21) N° Dépôt : **44146**
- (22) Date de Dépôt : **21.12.2016**
- (30) Données de Priorité : **22.12.2015 US 201562270749 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/068030 21.12.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **THURSTON, Gavin ; VARGHESE, Bindu ; LOWY, Israel ; BROWNSTEIN, Carrie**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 16826557.7
- 
- (54) Titre : **COMBINAISON D'ANTICORPS ANTI-PD-1 ET D'ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ANTI-CD20/ANTI-CD3 POUR TRAITER LE CANCER**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes destinées à traiter, à réduire la gravité ou à inhiber la croissance d'un cancer (p. ex., un cancer à cellules B tel que le lymphome hodgkinien ou une leucémie lymphoblastique aiguë). Les méthodes selon l'invention comprennent l'administration à un sujet en ayant besoin d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps ou d'un fragment de celui-ci se liant à l'antigène qui se lie spécifiquement au récepteur de mort programmée 1 (PD-1) en combinaison avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps bispécifique qui se lie spécifiquement à CD20 et CD3.

### REVENDICATIONS

1. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la mort programmée 1 (PD-1) pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un lymphome non hodgkinien à cellules B en combinaison avec un anticorps bispécifique comprenant un premier bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD20 et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3, ledit procédé comprenant l'administration à un sujet en ayant besoin d'une quantité thérapeutiquement efficace de chaque anticorps ou fragment, dans lequel :

l'anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité (CDR) de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2 et HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 ; HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ; HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 5 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ;

le premier bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité (CDR) de chaîne lourde (A-HCDR1, A-HCDR2 et A-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel A-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ; A-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15 ; A-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ;

le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois CDR de chaîne lourde (B-HCDR1, B-HCDR2 et B-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel B-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ; B-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 21 ; B-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ; et

chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 comprend 0,1 à 20 mg/kg du poids corporel du sujet.

2. Anticorps bispécifique comprenant un premier bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD20 et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un lymphome non hodgkinien à cellules B en combinaison avec un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la mort programmée 1 (PD-1), ledit procédé comprenant l'administration à un sujet en ayant besoin d'une quantité thérapeutiquement efficace de chaque anticorps ou fragment, dans lequel :

l'anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité (CDR) de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2 et HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 ; HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ; HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 5 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ;

le premier bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité (CDR) de chaîne lourde (A-HCDR1, A-HCDR2 et A-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel A-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ; A-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15 ; A-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ;

le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois CDR de chaîne lourde (B-HCDR1, B-HCDR2 et B-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel B-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ; B-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 21 ; B-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ; et

chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 comprend 0,1 à 20 mg/kg du poids corporel du sujet.

3. Composition pharmaceutique pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un lymphome non hodgkinien à cellules B, ladite composition comprenant un anticorps ou un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la mort programmée 1 (PD-1) et un anticorps bispécifique comprenant un premier bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD20 et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3, dans lequel :

l'anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité (CDR) de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2 et HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 3 ; HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ; HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 5 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 7 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ;

le premier bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois CDR de chaîne lourde (A-HCDR1, A-HCDR2 et A-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel A-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ; A-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15 ; A-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ;

le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend trois CDR de chaîne lourde (B-HCDR1, B-HCDR2 et B-HCDR3) et trois CDR de chaîne légère (LCDR1, LCDR2 et LCDR3), dans lequel B-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ; B-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 21 ; B-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ; LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; et LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 19 ; et

la composition comprend 0,05 à 600 mg de l'anticorps anti-PD-1.

4. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à PD-1 pour une utilisation selon la revendication 1 ou l'anticorps bispécifique pour une utilisation selon la revendication 2, dans lequel :

(a) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 comprend 0,3, 1, 3 ou 10 mg/kg du poids corporel du sujet ; ou

(b) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 comprend 0,05 à 600 mg.

5. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène ou anticorps bispécifique pour une utilisation selon la revendication 1, 2 ou 4, dans lequel :

(a) chaque dose de l'anticorps bispécifique comprend 0,1 à 10 mg/kg du poids corporel du sujet ;  
ou

(b) chaque dose de l'anticorps bispécifique comprend 10 à 8000 microgrammes, éventuellement dans lequel chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 comprend 1, 3 ou 10 mg/kg et chaque dose de l'anticorps bispécifique comprend 30, 100, 300, 1000 ou 2000 microgrammes.

6. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène ou anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 ou 5, dans lequel :

(a) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 est administrée 0,5 à 12 semaines après la dose immédiatement précédente ;

(b) chaque dose de l'anticorps bispécifique est administrée 0,5 à 12 semaines après la dose immédiatement précédente, éventuellement dans lequel chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 est administrée une fois toutes les deux semaines ou une fois toutes les trois semaines, et chaque dose de l'anticorps bispécifique est administré une fois par semaine ; et/ou

(c) chaque dose de l'anticorps bispécifique est divisée en 2 à 5 fractions au cours d'une période de dosage.

7. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène ou anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4, 5 ou 6, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 est administré avant, simultanément avec ou après l'anticorps bispécifique, éventuellement dans lequel l'anticorps anti-PD-1 est administré avant l'anticorps bispécifique, tel que dans lequel l'anticorps anti-PD-1 est administré 1 semaine avant l'anticorps bispécifique.

8. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel les anticorps sont administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

9. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel :

(a) le sujet est résistant ou répond de manière inadéquate à, ou rechute après une thérapie antérieure ;

(b) le traitement produit un effet thérapeutique choisi dans le groupe constitué par un retard de la croissance tumorale, une réduction du nombre de cellules tumorales, une régression tumorale, une augmentation de la survie, une réponse partielle et une réponse complète, éventuellement dans lequel la croissance tumorale est retardée d'au moins 10 jours par rapport à un sujet non traité ; et/ou

(c) la croissance tumorale est inhibée d'au moins 10 % par rapport à un sujet non traité, ou la croissance tumorale est inhibée d'au moins 10 % par rapport à un sujet ayant reçu l'un ou l'autre des anticorps en monothérapie.

10. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène ou anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4, 5 ou 6, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 est administré avant l'anticorps bispécifique et la croissance tumorale est inhibée d'au moins 20 % par rapport à un sujet ayant reçu un anticorps bispécifique anti-CD20/anti-CD3 avant un anticorps anti-PD-1.

11. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre l'administration au sujet d'un troisième agent thérapeutique ou thérapie, dans lequel le troisième agent thérapeutique ou thérapie est choisi dans le groupe constitué par une radiothérapie, une intervention chirurgicale, un agent chimiothérapeutique, un vaccin contre le cancer, un inhibiteur de PD-L1, un inhibiteur de LAG-3, un inhibiteur de CTLA-4, un inhibiteur de TIM3, un inhibiteur de BTLA, un inhibiteur de TIGIT, un inhibiteur de CD47, un inhibiteur

d'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO), un antagoniste du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), un inhibiteur de l'angiopoïétine-2 (Ang2), un inhibiteur du facteur de croissance transformant bêta (TGF $\beta$ ), un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), un anticorps dirigé contre un antigène spécifique de la tumeur, le vaccin du Bacillus Calmette-Guérin, un facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages, une cytotoxine, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6R), un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4R), un inhibiteur d'IL -10, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, un conjugué anticorps-médicament, un anti-inflammatoire et un complément alimentaire.

12. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend :

(a) une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1 et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2 ; ou

(b) une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 9 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10.

13. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel :

le premier bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend une A-HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 11 et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12.

14. Anticorps, fragment de liaison à l'antigène, anticorps bispécifique ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprend B-HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 13 et la LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12.