

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44234 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/22; A61P 3/06**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **44234**
- (22) Date de Dépôt : **13.02.2017**
- (30) Données de Priorité : **17.02.2016 US 201662296110 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/017640 13.02.2017**
- (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 : EP17706945.7
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉS DE TRAITEMENT OU DE PRÉVENTION DE L'ATHÉROSCLÉROSE PAR ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR D'ANGPTL3**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés et des compositions permettant de traiter ou de prévenir l'athérosclérose chez un sujet. Les procédés de la présente invention comprennent l'administration d'un inhibiteur de la protéine du type angiopoïétine 3 (ANGPTL3) à un sujet atteint d'athérosclérose ou susceptible de développer une athérosclérose. Selon certains modes de réalisation, l'inhibiteur de l'ANGPTL3 est un anticorps ou un fragment de liaison à antigène correspondant qui se lie spécifiquement à l'ANGPTL3.

REVENDICATIONS

1. Inhibiteur de protéine angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3) destiné à être utilisé dans un procédé de réduction de la progression d'athérosclérose chez un sujet, le procédé comprenant la sélection d'un sujet qui est atteint d'athérosclérose, et l'administration d'une ou de plusieurs doses de l'inhibiteur de protéine angiopoïétine de type 3 au sujet, dans lequel l'inhibiteur de ANGPTL3 est un anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL3, qui comprend des séquences d'acides aminés de CDR de chaînes lourde et légère ayant SEQ ID n° : 4, 5, 6, 7, 8, et 9.

2. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon la revendication 1, dans lequel, avant ou à l'instant du commencement du traitement avec l'une ou les plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3, il est découvert que le sujet est atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), et/ou de lipoprotéine(a) élevée (Lp[a]).

3. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon la revendication 1, dans lequel, avant ou à l'instant du commencement du traitement avec l'une ou les plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3, il est découvert que le sujet est atteint d'une maladie cardiovasculaire (MCV), ou a souffert d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus du myocarde.

4. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le sujet est traité avec une thérapie de modification des lipides (LMT) de base stable avant ou à l'instant du commencement du traitement avec l'une ou les plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3, ou simultanément à l'administration de l'une ou des plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3, optionnellement dans lequel la LMT de base stable est une thérapie par statine à dose faible, modérée, ou haute.

5. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel l'administration de l'une ou des plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3 au sujet a pour résultat une ou plusieurs conséquence(s) thérapeutique(s) sélectionnées parmi le groupe constitué de :

- 5 (a) une réduction du niveau de cholestérol total (CT) sérique,
(b) une réduction du niveau de triglycéride (TG) sérique,
(c) une réduction du niveau de lipoprotéine de basse densité (LDL) sérique, et
(d) une réduction du niveau de lipoprotéine de très basse densité (VLDL) sérique ;

10 dans lequel la réduction de (a), de (b), de (c) et/ou de (d) est déterminée relativement au niveau de TC sérique, au niveau de TG sérique, au niveau de LDL sérique, et/ou au niveau de VLDL sérique du sujet avant ou à l'instant du commencement du traitement avec l'une ou les plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3.

15

6. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'administration de l'une ou des plusieurs doses de l'inhibiteur de ANGPTL3 au sujet a pour résultat une réduction de formation de plaques athérosclérotiques.

20

7. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps, ou 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 n° : 2 et une LCVR ayant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 3.

25

8. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL3 est évinacumab.

30

9. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant en outre l'administration d'une ou de plusieurs doses d'un inhibiteur de proprotéine convertase subtilisine/kexine-

9 (PCSK9) au sujet, dans lequel l'inhibiteur de PCSK9 est un anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à PCSK9.

5 10. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon la revendication 9, dans lequel l'anticorps, ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à PCSK9 est sélectionné parmi le groupe constitué de : alirocumab, évolocumab, bococizumab, lodelcizumab, et ralpancizumab.

10 11. Inhibiteur de ANGPTL3 destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre l'administration d'une ou de plusieurs doses d'un inhibiteur de ANGPTL4 et/ou d'un inhibiteur de ANGPTL8 au sujet, dans lequel l'inhibiteur de ANGPTL4 est un anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL4, dans lequel l'inhibiteur de ANGPTL8 est un anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL8.

20 12. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée dans un procédé de réduction de la progression d'athérosclérose chez un sujet, dans lequel la composition comprend un inhibiteur de protéine angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3), et dans lequel une ou plusieurs doses de l'inhibiteur de protéine angiopoïétine de type 3 (ANGPTL3) sont administrées au sujet, dans lequel l'inhibiteur de ANGPTL3 est un anticorps, ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, qui se lie spécifiquement à ANGPTL3 qui comprend des séquences d'acides aminés de CDR de chaînes lourde et légère ayant SEQ ID n° : 4, 5, 6, 7, 8, et 9.