

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44978 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61N 5/00; C07K 16/28; A61N 5/10**
- (43) Date de publication : **28.06.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **44978**
- (22) Date de Dépôt : **12.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **13.05.2016 US 201662335743 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/032397 12.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **LOWY, Israel ; SKOKOS, Dimitris**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
-
- (54) Titre : **COMBINAISON D'ANTICORPS ANTI-PD-1 ET DE RAYONNEMENT POUR TRAITER LE CANCER**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés pour le traitement d'un cancer, pour en réduire la gravité ou pour inhiber sa croissance (par exemple les tumeurs solides). Les procédés de la présente invention comprennent l'administration, à un sujet qui en a besoin, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un antagoniste de mort programmée 1 (programmed death 1 - PD-1) (par exemple, un anticorps anti-PD-1), éventuellement en combinaison avec une radiothérapie. Dans certains modes de réalisation, les procédés comprennent l'administration d'un rayonnement hypofractionné en combinaison avec un anticorps anti-PD-1 ou un fragment correspondant pour obtenir un effet abscopal prolongé dans l'inhibition des tumeurs.

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 ou d'inhibition de la croissance d'une tumeur chez un sujet en combinaison avec une radiothérapie, ledit procédé comprenant :

(a) la sélection d'un sujet avec une première lésion tumorale et au moins une deuxième lésion tumorale distale de la première lésion tumorale ; et

(b) l'administration au sujet qui en a besoin d'une combinaison d'une ou plusieurs doses de radiothérapie et d'une ou plusieurs doses d'une quantité thérapeutiquement efficace de l'anticorps ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à PD-1, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2 et HCDR3) et trois régions déterminant la complémentarité 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 ; et

dans lequel la radiothérapie est administrée à la première lésion tumorale mais pas à la deuxième lésion tumorale, et dans lequel l'administration de la combinaison entraîne une régression tumorale à la fois dans la première lésion tumorale et dans la deuxième lésion tumorale.

2. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé de la revendication 1, dans lequel :

(a) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend entre 0,1 et 20 mg/kg du poids corporel du sujet ;

(b) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend 0,3, 1, 3, 5 ou 10 mg/kg du poids corporel du sujet; ou

(c) chaque dose comprend 20 à 600 mg de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci.

3. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé de la revendication 1 ou 2, dans lequel chaque dose de rayonnement comprend 2 à 80 Gray (Gy), éventuellement dans lequel chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend 1, 3 ou 10 mg/kg du poids corporel du sujet et chaque dose de radiothérapie comprend 20 à 50 Gy.
4. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé de la revendication 3, dans lequel la radiothérapie est une radiothérapie fractionnée, éventuellement dans lequel la radiothérapie fractionnée comprend 2 à 10 fractions.
5. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé de la revendication 4, dans lequel la radiothérapie fractionnée comprend 30 Gy en 5 fractions ou 27 Gy en 3 fractions.
6. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administrée 0,5 à 4 semaines après la dose immédiatement précédente, éventuellement dans lequel chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administrée 2 semaines après la dose immédiatement précédente.
7. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administré avant, simultanément avec ou après la radiothérapie, éventuellement dans lequel l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administré avant la radiothérapie.
8. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'administration de la combinaison entraîne une efficacité thérapeutique améliorée par rapport à l'administration de l'anticorps ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci ou d'un rayonnement seul.
9. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon la revendication 8, dans lequel l'efficacité thérapeutique améliorée comprend

un effet choisi dans le groupe constitué par la régression tumorale, l'effet abscopal, l'inhibition des métastases tumorales, la réduction des lésions métastatiques au fil du temps, l'utilisation réduite d'agents chimiothérapeutiques ou cytotoxiques, la réduction de la charge tumorale, l'augmentation de la survie sans progression, l'augmentation de la survie globale, la réponse complète, la réponse partielle et la maladie stable, éventuellement dans lequel la croissance tumorale est inhibée d'au moins 50 % par rapport à un sujet administré avec soit un anticorps ou un rayonnement seul.

10. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le sujet est résistant ou répond de manière inadéquate à, ou rechute après une thérapie antérieure et/ou le cancer est un cancer récurrent ou métastatique.

11. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre l'administration au sujet d'un agent thérapeutique ou d'une thérapie supplémentaire, dans lequel l'agent thérapeutique ou la thérapie supplémentaire est choisi dans le groupe constitué par la chirurgie, un agent chimiothérapeutique, un vaccin contre le cancer, un inhibiteur du ligand de mort programmée 1 (PD-L1), un inhibiteur du gène d'activation lymphocytaire 3 (LAG3), un inhibiteur de la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), un anticorps du récepteur du facteur de nécrose tumorale induit par les anti-glucocorticoïdes (GITR), un inhibiteur d'immunoglobuline des lymphocytes T et du domaine de la mucine-3 (TIM3), un inhibiteur de *l'atténuateur des lymphocytes B et T* (BTLA), un immunorécepteur des lymphocytes T avec domaines Ig et ITIM (TIGIT), un inhibiteur de CD47, un inhibiteur d'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO), un anticorps bispécifique anti-CD3/anti-CD20, 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 β), un inhibiteur de CD38, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), le cyclophosphamide, un anticorps dirigé contre un antigène spécifique de la tumeur, le vaccin Bacillus Calmette-Guérin, une cytotoxine, un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6R), un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4R), un inhibiteur de l'IL-10, IL-2, IL-7, IL-21, IL-15, un conjugué anticorps-médicamenteux, un médicament anti-inflammatoire et un complément alimentaire, éventuellement dans lequel :

- (a) l'agent thérapeutique supplémentaire est un anticorps anti-GITR ;
- (b) l'agent thérapeutique supplémentaire est le cyclophosphamide ;
- (c) l'agent thérapeutique supplémentaire est le GM-CSF ; ou
- (d) l'agent thérapeutique supplémentaire est choisi dans le groupe constitué par docétaxel, carboplatine, paclitaxel, cisplatine, gemcitabine et pemetrexed.

12. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci est administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

13. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel le cancer comprend une tumeur solide, éventuellement dans lequel :

- (a) la tumeur solide est choisie dans le groupe constitué du cancer colorectal, cancer de l'ovaire, cancer de la prostate, cancer du sein, cancer du cerveau, cancer du col de l'utérus, cancer de la vessie, cancer de l'anus, cancer de l'utérus, cancer du côlon, cancer du foie, cancer du pancréas, cancer du poumon, cancer de l'endomètre, cancer des os, cancer des testicules, cancer de la peau, cancer du rein, cancer de l'estomac, cancer de l'œsophage, cancer de la tête et du cou, cancer des glandes salivaires et myélome ; ou
- (b) la tumeur solide est choisie dans le groupe comprenant le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le carcinome basocellulaire, le carcinome du sein, le carcinome épidermoïde cutané, le chondrosarcome, l'angiosarcome, le cholangiocarcinome, le sarcome tissulaire, le cancer colorectal, le mélanome, le carcinome à cellules de Merkel et le glioblastome multiforme.

14. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel la région variable de chaîne lourde (HCVR) comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1 et la région variable de chaîne légère (LCVR) comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2.

15. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à être utilisé dans le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel :

- (a) l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) avec au moins au moins 90% d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 1 et/ou l'anticorps anti-PD-1 comprend une région variable de chaîne légère (LC VR) avec au moins 90 % d'identité de séquence avec SEQ ID NO : 2 ;
- (b) l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1 et/ou une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2 ; ou
- (c) l'anticorps anti-PD-1 comprend une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 9 et/ou une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10.