

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45124 B1** (51) Cl. internationale : **G01N 33/574**
(43) Date de publication : **31.05.2021**

(21) N° Dépôt :
45124

(22) Date de Dépôt :
30.05.2017

(30) Données de Priorité :
30.05.2016 EP 16171885

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/063045 30.05.2017

(71) Demandeur(s) :
MorphoSys AG, Semmelweisstrasse 7 82152 Planegg (DE)

(74) Mandataire:
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17728484.1□□

(72) Inventeur(s)

ENDELL, Jan ; WINDERLICH, Mark ; BOXHAMMER, Rainer

(54) Titre : **PROCÉDÉS PERMETTANT DE PRÉDIRE UN BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE D'UNE THÉRAPIE ANTI-CD19 CHEZ DES PATIENTS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé d'identification d'un sujet souffrant d'une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), d'un lymphome non hodgkinien (LNH), d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL) ou d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) qui est sensible à un traitement avec un anticorps anti-CD19, ledit procédé comprenant : a) la fourniture d'un échantillon de sang obtenu à partir dudit sujet avant le traitement avec ledit anticorps anti-CD19, b) la détermination du taux d'au moins un biomarqueur dans ledit échantillon choisi dans le groupe constitué de : i) le nombre de cellules NK périphériques, et ii) les taux d'expression de CD16 sur les cellules NK périphériques, c) la comparaison du taux dudit au moins un biomarqueur dans ledit échantillon à un niveau de coupure prédéterminé, les taux dudit au moins un biomarqueur égaux ou supérieurs au niveau de coupure prédéterminé étant indicatifs d'un sujet qui bénéficierait d'un traitement avec un anticorps anti-CD19. La présente invention concerne en outre un procédé de sélection d'un patient pour le traitement selon l'invention et l'utilisation d'un anticorps anti-CD19 pour le traitement d'un tel patient.

Revendications

1. Procédé d'identification d'un sujet ayant un lymphome non hodgkinien (LNH) qui est sensible à un traitement avec un anticorps anti-CD19, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :
 - 5 a. fournir un échantillon de sang obtenu dudit patient avant un traitement avec ledit anticorps anti-CD19,
 - 10 b. déterminer le taux d'au moins un biomarqueur dans ledit échantillon choisi dans le groupe constitué par :
 - i. la numération des lymphocytes NK périphériques et
 - ii. les niveaux d'expression des CD16 sur les lymphocytes NK périphériques,
 - 15 c. comparer le taux dudit au moins un biomarqueur dans ledit échantillon avec un taux-seuil prédéterminé, dans lequel les taux dudit au moins un biomarqueur, étant au niveau du taux-seuil prédéterminé ou au-dessus de celui-ci, sont des indicateurs d'un sujet qui
 - 20 bénéficierait d'un traitement avec un anticorps anti-CD19.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :
 - 25 a. une numération de base des lymphocytes NK autour d'au moins 50 cellules/ μ l ou
 - b. des niveaux de base d'expression des CD16 sur les lymphocytes NK périphériques d'au moins 60 000 ABC.

3. Procédé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :

a. une numération de base des lymphocytes NK périphériques d'au moins 60 cellules/ μ L.

5

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :

10 a. une numération de base des lymphocytes NK périphériques d'au moins 70 cellules/ μ L.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :

15 a. une numération de base des lymphocytes NK périphériques d'au moins 80 cellules/ μ L.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :

20 a. une numération de base des lymphocytes NKpériphériques d'au moins 100 cellules/ μ L.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :

25 a. des niveaux de base d'expression des CD16 sur les lymphocytes NK périphériques d'au moins 60 000 ABC.

30 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps anti-CD19 comprend une région HCDR1 comprenant la séquence SYVMH (SEQ ID n° : 1), une région HCDR2 comprenant la séquence NPYNDG (SEQ ID n° : 2), une région HCDR3 comprenant la séquence GTYYYGTRVFDY (SEQ ID n° : 3), une région LCDR1
35 comprenant la séquence RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID n° : 4), une région LCDR2 comprenant la séquence RMSNLNS (SEQ ID n° : 5) et une région LCDR3 comprenant la séquence MQHLEYPIT (SEQ ID n° : 6).

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps anti-CD19 comprend une chaîne lourde variable de la séquence

5 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFSTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYIN
PYNDGTTYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYICARGTYYYGT
RVFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID n° : 10) et une chaîne légère
variable de la séquence
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLI
10 YRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAG
TKLEIK (SEQ ID n° : 11).

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps anti-CD19 comprend
15 une chaîne lourde ayant la séquence

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFSTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYIN
PYNDGTTYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYICARGTYYYGT
RVFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
20 SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID n° : 8) et une
25 chaîne légère ayant la séquence
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLI
YRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
30 RGEK (SEQ ID n° : 9).

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le lymphome non hodgkinien est
35 choisi dans le groupe constitué par un lymphome folliculaire, un petit lymphome lymphocytaire, un lymphome d'un tissu lymphoïde associé aux muqueuses, un lymphome de la zone marginale, un lymphome diffus à grandes cellules B, un lymphome à cellules marginales,

un lymphome de Burkitt et un lymphome à cellules du manteau.

12. Anticorps anti-CD19 destiné à être utilisé dans le
5 traitement d'un patient ayant un lymphome non
hodgkinien (LNH), dans lequel le patient est identifié
selon un procédé de l'une quelconque des revendications
précédentes.
- 10 13. Procédé, selon l'une quelconque des revendications
1 à 11, ou anticorps anti-CD19 destiné à l'utilisation
de la revendication 12, dans lequel le lymphome non
hodgkinien est un lymphome diffus à grandes cellules B.
- 15 14. Procédé, selon l'une quelconque des revendications
1 à 11, ou anticorps anti-CD19 destiné à l'utilisation
de la revendication 12, dans lequel le lymphome non
hodgkinien est un lymphome folliculaire.
- 20 15. Procédé, selon l'une quelconque des revendications
1 à 11, ou anticorps anti-CD19 destiné à l'utilisation
de la revendication 12, dans lequel le lymphome non
hodgkinien est un lymphome à cellules marginales.