

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47137 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/28; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **31.08.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **47137**
- (22) Date de Dépôt : **28.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **30.07.2015 US 201562198867 P**
- (71) Demandeur(s) : **MacroGenics, Inc., 9704 Medical Center Drive Rockville, MD 20850 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **JOHNSON, Leslie, S. ; SHAH, Kalpana ; BONVINI, Ezio ; MOORE, Paul, A. ; KOENIG, Scott ; SMITH, Douglas, H. ; LA MOTTE-MOHS, Ross**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18199685.1**
-
- (54) Titre : **MOLÉCULES DE LIAISON PD-1 ET LAG-3 ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps anti-PD-1 sélectionnés capables de se lier à la fois au PD-1 de singe cynomolgus et au PD-1 humain : PD-1 mAb 1, PD-1 mAb 2, PD-1 mAb 3, PD- 1 mAb 4, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8, PD-1 mAb 9, PD-1 mAb 10, PD-1 mAb 11, PD-1 mAb 12, mAb PD-1 13, mAb PD-1 14 ou mAb PD-1 15, et aux versions humanisées et chimériques de ces anticorps. L'invention concerne en outre des molécules se liant à PD-1 qui comprennent des fragments se liant à PD-1 de tels anticorps anti-PD-1, des immunoconjugates et des molécules bispécifiques, y compris des diabodies, des BiTE, des anticorps bispécifiques, etc., qui comprennent (i) de tels fragments se liant à PD-1, et (ii) un domaine capable de lier un épitope d'une molécule impliquée dans la régulation d'un point de contrôle immunitaire présent à la surface d'une cellule immunitaire. La présente invention concerne également des procédés d'utilisation de molécules qui se lient à PD-1 pour stimuler des réponses immunitaires, ainsi que des procédés de détection de PD-1.

Revendications

1. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1
humain qui comprend un domaine variable de chaîne
5 lourde et un domaine variable de chaîne légère, dans
laquelle :
ledit domaine variable de chaîne lourde comprend la
séquence d'acides aminés de **SEQ ID NO : 147**, et ledit
domaine variable de chaîne légère comprend la séquence
10 d'acides aminés de **SEQ ID NO : 153**.
2. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1
humain selon la revendication 1, ladite molécule étant
une Molécule multispécifique de liaison, capable de se
15 lier simultanément au PD-1 humain et à un second
épitope.
3. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1
humain selon la revendication 2, dans laquelle ledit
20 second épitope est un épitope d'une molécule impliquée
dans la régulation d'un point de contrôle immunitaire
présent sur la surface d'une cellule immunitaire, ledit
second épitope étant un épitope de B7-H3, B7-H4, BTLA,
CD40, CD40L, CD47, CD70, CD80, CD86, CD94, CD137,
25 CD137L, CD226, CTLA-4, Galectine-9, GITR, GITRL, HHLA2,
ICOS, ICOSL, KIR, LAG-3, LIGHT, CMH classe I ou II,
NKG2a, NKG2d, OX40, OX40L, PD1H, PD-1, PD-L1, PD-L2,
PVR, SIRPa, TCR, TIGIT, TIM-3 ou VISTA.

4. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 3, dans laquelle ledit second épitope est un épitope de LAG-3.

5 5. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 4, dans laquelle ledit site de liaison à l'épitope de LAG-3 comprend :

(A) (1) le domaine CDR_{H1}, le domaine CDR_{H2} et le domaine CDR_{H3} de la chaîne lourde variable du mAb 1 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 42, SEQ ID NO : 43 et SEQ ID NO : 44** ; et

(2) le domaine CDR_{L1}, le domaine CDR_{L2} et le domaine CDR_{L3} de la chaîne légère variable du mAb 1 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 46, SEQ ID NO : 47 et SEQ ID NO : 48** ;

ou

(B) (1) le domaine CDR_{H1}, le domaine CDR_{H2} et le domaine CDR_{H3} de la chaîne lourde variable du mAb 1 VH1 hLAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 42, SEQ ID NO : 43 et SEQ ID NO : 44** ; et

(2) le domaine CDR_{L1}, le domaine CDR_{L2} et le domaine CDR_{L3} de la chaîne légère variable du mAb 1 VL4 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 55, SEQ ID NO : 47 et SEQ ID NO : 48** ;

ou

(C) (1) le domaine CDR_{H1}, le domaine CDR_{H2} et le domaine CDR_{H3} de la chaîne lourde variable du mAb 6 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 57, SEQ ID NO : 58 et SEQ ID NO : 59** ; et

(2) le domaine CDR_{L1}, le domaine CDR_{L2} et le domaine CDR_{L3} de la chaîne légère variable du mAb 6 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 61, SEQ ID NO : 62 et SEQ ID NO : 63** ;

ou

(D) (1) le domaine CDR_{H1}, le domaine CDR_{H2} et le domaine CDR_{H3} de la chaîne lourde variable du mAb 6 VH1 hLAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 57, SEQ ID NO : 58** et **SEQ ID NO : 59** ; et

(2) le domaine CDR_{L1}, le domaine CDR_{L2} et le domaine CDR_{L3} de la chaîne légère variable du mAb 6 LAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 298, SEQ ID NO : 62** et **SEQ ID NO : 63**.

6. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 5, dans laquelle ledit site de liaison à l'épitope LAG-3 comprend :

(1) le domaine CDR_{H1}, le domaine CDR_{H2} et le domaine CDR_{H3} de la chaîne lourde variable du mAb 6 VH1 hLAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 57, SEQ ID NO : 58** et **SEQ ID NO : 59** ; et

(2) le domaine CDR_{L1}, le domaine CDR_{L2} et le domaine CDR_{L3} de la chaîne légère variable du mAb 6 VL1/VL2 hLAG-3, qui comprennent respectivement les séquences d'acides aminés : **SEQ ID NO : 298, SEQ ID NO : 62** et **SEQ ID NO : 63**.

7. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 6, dans laquelle ledit site de liaison à l'épitope de LAG-3 comprend :

(1) la chaîne lourde variable du mAb 6 VH1 hLAG-3 (**SEQ ID NO : 294**) et

(2) la chaîne légère variable du mAb 6 VL1 hLAG-3 (**SEQ ID NO : 296**).

8. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ladite molécule étant :

(A) un diabody, ledit diabody étant un complexe lié par liaison covalente qui comprend deux, trois, quatre ou cinq chaînes polypeptidiques ; ou

(B) une molécule de liaison trivalente, ladite
5 molécule de liaison trivalente étant un complexe lié par liaison covalente qui comprend trois, quatre ou cinq chaînes polypeptidiques, ou

(C) un anticorps multispécifique.

10 9. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 8, ladite molécule étant un diabody et comprenant un domaine de liaison à l'albumine (ABD).

15 10. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ladite molécule comprenant une région Fc, et dans laquelle :

(a) ladite région Fc est de l'isotype IgG1, IgG2, IgG3
20 ou IgG4 ;

(b) ladite molécule comprend en outre un domaine charnière ;

(c) ladite région Fc est un domaine Fc de l'IgG4, et ledit anticorps comprend en outre un domaine charnière
25 de l'IgG4 qui comprend une mutation stabilisante ; ou

(d) ladite région Fc comprend une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un FcγR ; et/ou

(e) ladite région Fc comprend une ou plusieurs
30 modifications d'acides aminés qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante.

11. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 10, dans laquelle :

35 (A) ladite ou lesdites modifications qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un FcγR, lesdites modifications comprenant la substitution L234A ; L235A ; ou les substitutions L234A et L235A,

ladite numérotation étant celle de l'indice EU selon Kabat ; et

(B) ladite ou lesdites modifications qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante, lesdites
5 modifications qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante comprenant les substitutions M252Y ; M252Y et S254T ; M252Y et T256E ; M252Y, S254T et T256E ; ou K288D et H435K, ladite numérotation étant celle de l'indice EU selon Kabat.

10

12. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 8, 10 ou 11, ladite molécule étant un diabody comprenant :

(a) la **SEQ ID NO : 267**, dans laquelle X₁ est Ala ; X₂
15 est Tyr ; X₃ est Thr ; X₄ est Glu, et la **SEQ ID NO : 268** ; ou

(b) la **SEQ ID NO : 267**, dans laquelle X₁ est Gly ; X₂ est Tyr ; X₃ est Thr ; X₄ est Glu, et la **SEQ ID NO : 268** ; ou

20 (c) la **SEQ ID NO : 267**, dans laquelle X₁ est Gly ; X₂ est Met ; X₃ est Ser ; X₄ est Thr, et la **SEQ ID NO : 268** ; ou

(d) les **SEQ ID NO : 269 et 270** ; ou

(e) les **SEQ ID NO : 271 et 272** ; ou

25 (f) les **SEQ ID NO : 273, 274, 275 et 276** ; ou

(g) les **SEQ ID NO : 277, 278, 279 et 280** ; ou

(h) les **SEQ ID NO : 281, 282 et 283** ; ou

(i) les **SEQ ID NO : 290 et 291** ; ou

(j) les **SEQ ID NO : 292 et 293**.

30

13. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon la revendication 12, ladite molécule étant un diabody comprenant les **SEQ ID NO : 290 et 291**.

35 14. Composition comprenant :

(A) la Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ; et

(B) un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1
humain selon l'une quelconque des revendications 1 à
13, ou composition selon la revendication 14, pour une
5 utilisation dans :

(A) un procédé de stimulation d'une réponse
immunitaire médiée par les lymphocytes T d'un sujet en
ayant besoin ; ou

(B) le traitement d'une maladie ou d'un état associé à
10 un système immunosupprimé.

16. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1
humain ou composition selon la revendication 15, pour
une utilisation selon la revendication 15, dans
15 laquelle la maladie ou l'état est un cancer ou une
infection, éventuellement dans laquelle ledit cancer
est choisi dans le groupe consistant en une tumeur de
la glande surrénale, un cancer associé au SIDA, un
sarcome alvéolaire des parties molles, une tumeur
20 astrocytaire, un cancer de la vessie, un cancer des os,
un cancer du cerveau et de la moëlle épinière, une
tumeur métastatique du cerveau, un cancer du sein, un
cancer du corps carotidien, un cancer du col de
l'utérus, un chondrosarcome, un chordome, un carcinome
25 à cellules rénales chromophobes, un carcinome à
cellules claires, un cancer du côlon, un cancer
colorectal, un histiocytome fibreux bénin cutané, une
tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, un
épendymome, une tumeur d'Ewing, un chondrosarcome
30 myxoïde extrasquelettique, une fibrogenèse osseuse
imparfaite, une dysplasie fibreuse des os, un cancer de
la vésicule biliaire ou du canal cholédoque, un cancer
gastrique, une maladie throphoblastique gestationnelle,
une tumeur germinale, un cancer de la tête et du cou,
35 un carcinome hépatocellulaire, une tumeur des îlots de
Langerhans, un sarcome de Kaposi, un cancer du rein,
une leucémie, un lipome/une tumeur lipomateuse bénigne,
un liposarcome/une tumeur lipomateuse maligne, un
cancer du foie, un lymphome, un cancer du poumon, un

médulloblastome, un mélanome, un méningiome, une néoplasie endocrinienne multiple, un myélome multiple, un syndrome myélodysplasique, un neuroblastome, des tumeurs neuroendocriniennes, un cancer des ovaires, un
5 cancer du pancréas, un carcinome thyroïdien papillaire, une tumeur parathyroïdienne, un cancer pédiatrique, une tumeur des gaines des nerfs périphériques, un phéochromocytome, une tumeur pituitaire, un cancer de la prostate, un mélanome uvéal postérieur, un trouble
10 hématologique rare, un cancer métastatique du rein, une tumeur rhabdoïde, un rhabdomyosarcome, un sarcome, un cancer de la peau, un sarcome des tissus mous, un cancer à cellules squameuses, un cancer de l'estomac, un sarcome synovial, un cancer des testicules, un
15 carcinome thymique, un thymome, un cancer métastatique de la thyroïde, et un cancer de l'utérus, éventuellement dans laquelle ledit cancer est un cancer colorectal, un carcinome hépatocellulaire, un gliome, un cancer du rein, un cancer du sein, un myélome
20 multiple, un cancer de la vessie, un neuroblastome ; un sarcome, un lymphome non hodgkinien, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer des ovaires, un cancer du pancréas, un cancer rectal, une leucémie myéloïde aiguë (LMA), une leucémie myélogène chronique
25 (LMC), une leucémie lymphoblastique B aiguë (LLB), une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), une leucémie à cellules chevelues (LCC), un néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques (NCDPB), des lymphomes non hodgkiniens (LNH), y compris une leucémie
30 à cellules du manteau (LCM) et un lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC), un lymphome de Hodgkin, une mastocytose systémique ou un lymphome de Burkitt.

35 17. Molécule multispécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ladite molécule étant destinée à une utilisation dans un procédé *in vitro* de détection du PD-1, et

ladite molécule ou ledit anticorps étant marqué d'une manière détectable.

18. Utilisation de la Molécule multispécifique de
5 liaison à l'anti-PD-1 humain selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la détection *in vitro* du PD-1, ladite molécule ou ledit anticorps étant marqué d'une manière détectable.