

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48751 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; C07K 16/28; A61P 35/00; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **48751**
- (22) Date de Dépôt : **30.05.2018**
- (30) Données de Priorité : **31.05.2017 EP 17173712**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/064229 30.05.2018**
- (71) Demandeur(s) : **MorphoSys AG, Semmelweisstrasse 7 82152 Planegg (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **WINDERLICH, Mark ; KELEMEN, Peter ; SCHWARZ, Michael ; HEEGER, Steffen ; WEINELT, Dominika**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18728153.0

-
- (54) Titre : **PARADIGME DE TRAITEMENT D'ANTICORPS ANTI-CD19 ET TRAITEMENT DE COMBINAISON VENETOCLAX**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps anti-CD19 et venetoclax destinés à être utilisés dans le traitement d'un lymphome non hodgkinien, d'une leucémie lymphoïde chronique et/ou d'un lymphome à petits lymphocytes. Les anticorps anti-CD19, en particulier MOR00208, et le venetoclax sont administrés à des patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien (LNH), d'une leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et/ou d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL) selon un paradigme de traitement spécifique pour atténuer le syndrome de lyse tumorale associé à la thérapie.

Revendications

1. Combinaison comprenant un anticorps anti-CD19 et un inhibiteur de BCL-2, pour utilisation dans le traitement
5 d'un patient souffrant de lymphome non hodgkinien, leucémie lymphocytaire chronique et/ou petit lymphome lymphocytaire, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 est administré au moins 7 jours avant la première administration dudit inhibiteur de BCL-2, dans laquelle
10 ledit inhibiteur de BCL-2 est le vénétoclax et dans laquelle l'anticorps anti-CD19 comprend une région HCDR1 comprenant la séquence SYVMH (SEQ ID NO : 1), une région HCDR2 comprenant la séquence NPYNDG (SEQ ID NO : 2), une région HCDR3 comprenant la séquence GTYYYGTRVFDY (SEQ ID
15 NO : 3), une région LCDR1 comprenant la séquence RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO : 4), une région LCDR2 comprenant la séquence RMSNLNS (SEQ ID NO : 5) et une région LCDR3 comprenant la séquence MQHLEYPIT (SEQ ID NO : 6).

20

2. Combinaison pour utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'anticorps anti-CD19 est administré chaque semaine, toutes les deux semaines ou chaque mois après une première administration au jour 1
25 et dans laquelle l'inhibiteur de BCL-2 est administré pour la première fois au jour 8.

3. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle
30 l'anticorps anti-CD19, après une première administration

au jour 1, est administré chaque semaine pendant les 3 premiers mois.

4. Combinaison pour utilisation selon la
5 revendication 3, dans laquelle l'anticorps anti-CD19, après une première administration au jour 1, est administré chaque semaine pendant les 3 premiers mois et toutes les deux semaines pendant au moins les 3 mois suivants.

10

5. Combinaison pour utilisation selon la revendication 4, dans laquelle l'anticorps anti-CD19, après une première administration au jour 1, est administré chaque semaine pendant les 3 premiers mois et
15 toutes les deux semaines pendant les 3 mois suivants, et chaque mois par la suite.

6. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, une administration
20 supplémentaire de l'anticorps anti-CD19 ayant lieu au jour 4.

7. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle
25 l'inhibiteur de BCL-2 est administré pour la première fois au jour 8 avec une dose initiale de 20 mg suivie d'une escalade de dose hebdomadaire de 50 mg, 100 mg, 200 mg et 400 mg, facultativement suivie d'une administration quotidienne de 400 mg.

30

8. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 et ledit inhibiteur de BCL-2 sont formulés dans des compositions pharmaceutiques
35 différentes.

9. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit

anticorps anti-CD19 et ledit inhibiteur de BCL-2 sont administrés séparément.

10. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque
5 des revendications précédentes, dans laquelle ledit anticorps anti-CD19 et ledit inhibiteur de BCL-2 sont administrés à un temps tel que les deux composants de la combinaison sont actifs chez le patient en même temps.

10 11. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'anticorps anti-CD19 comprend une chaîne lourde variable comprenant la séquence

EVQLVESGGGLVLPKGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN
15 DGTKYNEKFKQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDY
WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO : 10)

et une chaîne légère variable de séquence
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLE
20 IK (SEQ ID NO : 11).

12. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'anticorps anti-CD19 comprend un domaine constant de
25 chaîne lourde comprenant la séquence

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTWHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPKEKTISK
30 TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
(SEQ ID NO : 12).

13. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque
35 des revendications précédentes, dans laquelle l'anticorps anti-CD19 comprend un domaine constant de chaîne légère comprenant la séquence

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO : 13).

- 5 14. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque
des revendications précédentes, dans laquelle
l'anticorps anti-CD19 est administré à une concentration
de 12 mg/kg.
- 10 15. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque
des revendications précédentes pour utilisation dans le
traitement d'un lymphome non hodgkinien.
- 15 16. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome folliculaire.
- 20 17. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.
- 25 18. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome de la zone marginale.
- 30 19. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome diffus à grandes cellules B.
- 30 20. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome de Burkitt.
- 35 21. Combinaison pour utilisation selon la
revendication 15, le lymphome non hodgkinien étant un
lymphome à cellules du manteau.

22. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour utilisation dans le traitement d'une leucémie lymphocytaire chronique.
- 5 23. Combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour utilisation dans le traitement d'un petit lymphome lymphocytaire.