

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52962 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/30; C07K 16/28; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **52962**
- (22) Date de Dépôt : **20.06.2019**
- (30) Données de Priorité : **21.06.2018 US 201862688251 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/038163 20.06.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CRAWFORD, Alison**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
-
- (54) Titre : **MÉTHODES DE TRAITEMENT DU CANCER AVEC DES ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ANTI-CD3XMUC16 ET DES ANTICORPS ANTI-PD-1**
- (57) Abrégé : Les méthodes selon la présente invention comprennent l'administration, à un sujet qui en a besoin, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps ou d'un fragment de celui-ci de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au récepteur de mort programmée 1 (PD-1) en association avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps bispécifique qui se lie spécifiquement à la mucine 16 (MUC16) et à CD3.

REVENDICATIONS

1. Quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps ou d'un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la mort programmée 1 (PD-1), destiné à une utilisation dans une méthode de traitement ou d'inhibition de la croissance d'une tumeur exprimant MUC16 en combinaison avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps bispécifique comprenant un premier bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à MUC16 et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à CD3, ladite méthode comprenant l'administration, à un sujet qui en a besoin, de l'anticorps ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à PD-1 et de l'anticorps bispécifique, étant entendu que :

(a) l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : HCDR1, HCDR2, HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : LCDR1, LCDR2 et LCDR3 ; lesquelles régions HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 et LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 35, 36, 37, 38, 39 et 40 ;

(b) le premier bras de liaison à l'antigène (A) de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : A-HCDR1, A-HCDR2 et A-HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : A-LCDR1, A-LCDR2 et A-LCDR3 ; lesquelles régions A-HCDR1, A-HCDR2, A-HCDR3, A-LCDR1, A-LCDR2 et A-LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ; et

(c) le deuxième bras de liaison à l'antigène (B) de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : B-HCDR1, B-HCDR2 et B-HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 ; lesquelles régions B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 14, 15, 16, 11, 12 et 13, ou des SEQ ID NO : 26, 27, 28, 11, 12 et 13.

2. Quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps bispécifique comprenant un premier bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à MUC16 et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à CD3, destiné à une utilisation dans une méthode

de traitement ou d'inhibition de la croissance d'une tumeur exprimant MUC16 en combinaison avec une quantité thérapeutiquement efficace d'un anticorps ou d'un fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à la mort programmée 1 (PD-1), ladite méthode comprenant l'administration, à un sujet qui en a besoin, de l'anticorps bispécifique et de l'anticorps ou du fragment de liaison à l'antigène de celui-ci qui se lie spécifiquement à PD-1, étant entendu que :

(a) l'anticorps anti-PD-1 ou le fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : HCDR1, HCDR2, HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : LCDR1, LCDR2 et LCDR3 ; lesquelles régions HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 et LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 35, 36, 37, 38, 39 et 40 ;

(b) le premier bras de liaison à l'antigène (A) de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : A-HCDR1, A-HCDR2 et A-HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : A-LCDR1, A-LCDR2 et A-LCDR3 ; lesquelles régions A-HCDR1, A-HCDR2, A-HCDR3, A-LCDR1, A-LCDR2 et A-LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 8, 9, 10, 11, 12 et 13 ; et

(c) le deuxième bras de liaison à l'antigène (B) de l'anticorps bispécifique comprend trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne lourde : B-HCDR1, B-HCDR2 et B-HCDR3 ; et trois régions déterminant la complémentarité de la chaîne légère : B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 ; lesquelles régions B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 comprennent respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 14, 15, 16, 11, 12 et 13, ou des SEQ ID NO : 26, 27, 28, 11, 12 et 13.

3. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci destiné à une utilisation selon la revendication 1, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon la revendication 2, une ou plusieurs doses de l'anticorps anti-PD-1 étant administrées en combinaison avec une ou plusieurs doses de l'anticorps bispécifique.

4. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 :

(a) l'anticorps anti-PD-1 est administré à une dose comprise entre 0,1 mg/kg et 20 mg/kg de poids corporel du sujet, chaque dose d'anticorps anti-PD-1 étant éventuellement comprise entre 10 et 8000 microgrammes ;

(b) l'anticorps bispécifique est administré à une dose comprise entre 0,1 mg/kg et 20 mg/kg de poids corporel du sujet, chaque dose d'anticorps bispécifique étant éventuellement comprise entre 10 et 8000 microgrammes ;

(c) chaque dose de l'anticorps anti-PD-1 est administrée entre 0,5 et 12 semaines après la dose immédiatement précédente ;

(d) chaque dose de l'anticorps bispécifique est administrée entre 0,5 et 12 semaines après la dose immédiatement précédente ; et/ou

(e) les anticorps sont administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

5. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, étant entendu que :

(a) la tumeur comprend un cancer de l'ovaire ou un cancer du pancréas ; et/ou

(b) le sujet présente une résistance ou une réponse inadéquate à un traitement antérieur ou une rechute après un tel traitement.

6. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, la méthode comprenant en outre l'administration au sujet d'un troisième agent thérapeutique ou d'une thérapie, ledit troisième agent thérapeutique ou ladite thérapie étant éventuellement choisis dans le groupe constitué par la radiothérapie, la chirurgie, un agent chimiothérapeutique, un vaccin contre le cancer, un inhibiteur de PD-L1, un inhibiteur de LAG-3, un inhibiteur de CTLA-4, un inhibiteur de TIM3, un inhibiteur de BTLA, un inhibiteur de TIGIT, un inhibiteur de CD47, un inhibiteur de l'indole-amine-2,3-dioxygénase (IDO), 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.beta.), un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), un anticorps dirigé contre un antigène spécifique de la tumeur, un vaccin bilité de Calmette et Guérin, un facteur de stimulation des colonies de

granulocytes et de macrophages, 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, l'IL-2, l'IL-7, l'IL-21, l'IL-15, un conjugué anticorps-médicament, un médicament anti-inflammatoire et un complément alimentaire.

7. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, le premier bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprenant une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 1, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 2.

8. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, les régions B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 du deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprenant respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 14, 15, 16, 11, 12 et 13.

9. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon la revendication 8, le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprenant une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 3, et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 2.

10. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, les régions B-HCDR1, B-HCDR2, B-HCDR3, B-LCDR1, B-LCDR2 et B-LCDR3 du deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprenant respectivement les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 26, 27, 28, 11, 12 et 13.

11. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon la revendication 10, le deuxième bras de liaison à l'antigène de l'anticorps bispécifique comprenant une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 7, et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 2.

12. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, ledit anticorps anti-PD-1 ou ledit fragment de liaison à l'antigène de celui-ci comprenant une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 33, et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 34.

13. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 9 ou 12, ledit anticorps bispécifique comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 29 appariée à une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 30, et une deuxième chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 31 appariée à une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 30.

14. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 ou 10 à 12, ledit anticorps bispécifique comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 29 appariée à une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 30, et une deuxième chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 32 appariée à une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 30.

15. Anticorps ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, ou anticorps bispécifique destiné à une utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, ledit anticorps anti-PD-1 comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 41, et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de la SEQ ID NO : 42.