

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 57021 B1** (51) Cl. internationale : **G01N 33/574**  
(43) Date de publication : **31.05.2024**

- 
- (21) N° Dépôt : **57021**  
(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) : **Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**  
(72) Inventeur(s) : **ENDELL, Jan ; WINDERLICH, Mark ; BOXHAMMER, Rainer**  
(74) Mandataire : **SABA&CO**  
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21170716.1

---

(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 une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) qui répond à un traitement par un anticorps anti-CD19, ledit procédé comprenant :
  - a. la fourniture d'un échantillon de sang obtenu dudit sujet avant le traitement par ledit anticorps anti-CD19,
  - b. la détermination du niveau d'au moins un biomarqueur dans ledit échantillon sélectionné dans le groupe composé de :
    - i. nombre de cellules NK périphériques, et
    - ii. niveaux d'expression de CD16 sur des cellules NK périphériques,
  - c. comparaison du niveau dudit au moins un biomarqueur dans ledit échantillon à un seuil prédéterminé, dans lequel des niveaux dudit biomarqueur au moins égaux ou supérieurs au niveau seuil prédéterminé sont indicatifs d'un sujet qui bénéficierait d'un traitement par un anticorps anti-CD19.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est :
  - a. un nombre de cellules NK de référence dans au moins 50 cellules/ $\mu$ l, ou
  - b. des niveaux d'expression de CD16 de référence sur des cellules NK périphériques d'au moins 60 000 ABC.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est un nombre de

cellules NK périphériques de référence d'au moins 60 cellules/ $\mu$ l.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est un nombre de cellules NK périphériques de référence d'au moins 70 cellules/ $\mu$ l.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est un nombre de cellules NK périphériques de référence d'au moins 80 cellules/ $\mu$ l.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur est un nombre de cellules NK périphériques de référence d'au moins 100 cellules/ $\mu$ l.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le seuil prédéterminé dudit biomarqueur correspond à des niveaux d'expression de CD16 de référence sur des cellules NK périphériques d'au moins 60 000 ABC.

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 NO: 1), une région HCDR2 comprenant la séquence NPYN DG (SEQ ID NO: 2), une région HCDR3 comprenant la séquence GTYYYGTRVFDY (SEQ ID 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 MQHLEY PIT (SEQ ID NO: 6).

35

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

DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYCCARGTYYYGTRVFDY  
 WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 10) et une chaîne légère variable  
 de la séquence  
 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR  
 5 MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLE  
 IK (SEQ ID NO: 11).

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
 précédentes, dans lequel l'anticorps anti-CD19 comprend  
 10 une chaîne lourde ayant la séquence  
 EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYN  
 DGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYCCARGTYYYGTRVFDY  
 WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG  
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKKVE  
 15 PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP  
 EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK  
 ALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
 ENSGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY  
 TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8) et une chaîne légère ayant la  
 20 séquence  
 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR  
 MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLE  
 IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
 ESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
 25 (SEQ ID NO: 9).

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
 précédentes, dans lequel ledit sujet présente une  
 leucémie lymphoïde chronique.

30

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
 1-10, dans lequel ledit sujet présente une leucémie aiguë  
 lymphoblastique.

13. Anticorps anti-CD19 pour une utilisation dans le  
 traitement d'un patient atteint de leucémie lymphoïde  
 chronique (LLC) ou de leucémie aiguë lymphoblastique  
 (LAL), dans lequel le patient est identifié selon un

procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.