

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 58293 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/28; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- 
- (21) N° Dépôt : **58293**
- (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 : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21191711.7
- 
- (54) Titre : **MOLÉCULES DE LIAISON PD-1 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 du 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, PD-1 mAb 13, PD-1 mAb 14 ou PD-1 mAb 15, ainsi que des versions humanisées et chimériques de ces anticorps. L'invention concerne en outre des molécules de liaison PD-1 qui comprennent des fragments de liaison PD-1 de tels anticorps anti-PD-1, des immunoconjugués, et des molécules bispécifiques, notamment des diabodies, des BiTE, des anticorps bispécifiques, etc., qui comprennent (i) de tels fragments de liaison 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 les réponses immunitaires, ainsi que des procédés de détection de PD-1.

## Revendications

1. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à  
l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de  
5 chaîne lourde et un domaine variable de chaîne légère,  
dans lequel : 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 d'acides aminés de SEQ ID NO : 153, pour  
10 utilisation en combinaison avec une ou plusieurs  
molécules supplémentaires qui sont efficaces dans la  
stimulation d'une réponse immunitaire, lesdites une ou  
plusieurs molécules supplémentaires étant des anticorps,  
dans la stimulation d'une réponse immunitaire médiée par  
15 les lymphocytes T d'un sujet en ayant besoin.

2. Une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans  
la stimulation d'une réponse immunitaire, lesdites une  
ou plusieurs molécules étant des anticorps, pour  
20 utilisation en combinaison avec un anticorps monoclonal  
monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui  
comprend un domaine variable de chaîne lourde et un  
domaine variable de chaîne légère, dans lequel : ledit  
domaine variable de chaîne lourde comprend la séquence  
25 d'acides aminés de SEQ ID NO : 147, et ledit domaine  
variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides  
aminés de SEQ ID NO : 153, dans la stimulation d'une  
réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T d'un  
sujet en ayant besoin.

3. Combinaison d'un anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de chaîne lourde et un  
5 domaine variable de chaîne légère, dans lequel : 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 d'acides aminés de SEQ ID NO : 153, et une ou plusieurs molécules  
10 supplémentaires qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire, lesdites une ou plusieurs molécules supplémentaires étant des anticorps, pour utilisation dans la stimulation d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T d'un sujet en ayant besoin.

15  
4. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de chaîne lourde et un domaine variable de chaîne légère, dans lequel : ledit domaine variable de chaîne lourde  
20 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 147, et ledit domaine variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 153, pour utilisation en combinaison avec un autre agent anticancéreux, et/ou une ou plusieurs molécules  
25 supplémentaires qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux, dans le traitement du cancer.

5. Agent anticancéreux, et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène  
30 cancéreux, pour utilisation en combinaison avec un anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de chaîne lourde et un domaine variable de chaîne légère, dans lequel : ledit domaine variable de chaîne lourde comprend  
35 la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 147, et ledit domaine variable de chaîne légère comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 153, dans le traitement du cancer.

6. Combinaison d'un anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain qui comprend un domaine variable de chaîne lourde et un  
5 domaine variable de chaîne légère, dans lequel : 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 d'acides aminés de SEQ ID NO : 153, et un agent anticancéreux  
10 et/ou une ou plusieurs molécules supplémentaires qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux, pour utilisation dans le traitement du cancer.

7. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à  
15 l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 4, une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire pour utilisation selon la revendication 2, agent anticancéreux et/ou une ou  
20 plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux pour utilisation selon la revendication 5, ou combinaison pour utilisation selon la revendication 3 ou 6, l'anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain étant un  
25 anticorps chimérique.

8. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à  
l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une  
quelconque des revendications 1, 4 ou 7, une ou plusieurs  
30 molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire selon les revendications 2 ou 7, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux pour utilisation selon la revendication 5 ou 7, ou combinaison  
35 pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 3, 6 et 7, l'anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain comprenant une région Fc.

9. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain, une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux, ou combinaison, pour utilisation selon la revendication 8, dans lesquels :
- 5
- (a) ladite région Fc est l'isotype IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 ;
- 10
- (b) ledit anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain comprend en outre un domaine charnière ; et/ou
- (c) ladite région Fc et ledit domaine charnière sont l'isotype IgG4, et ledit domaine charnière comprend une mutation stabilisante.
- 15
10. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain, une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux, ou combinaison, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, dans lesquels :
- 20
- (a) l'anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain comprend SEQ ID NO : 264 et 265 ; ou
- 25
- (b) l'anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain comprend SEQ ID NO : 264 et 266.
- 30
11. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain, une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux, ou combinaison, pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, ladite région Fc étant une région Fc variante qui comprend :
- 35

- 5 -

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

(b) une ou plusieurs modifications d'acides aminés qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante ; facultativement dans lesquels :

(A) lesdites modifications qui réduisent l'affinité de la région Fc variante pour un FcγR comprennent les substitutions L234A ; L235A ; ou L234A et L235A, ladite numérotation étant celle de l'index EU selon Kabat ; et/ou

(ii) lesdites modifications qui augmentent la demi-vie sérique de la région Fc variante comprennent la substitution de M252Y ; M252Y et S254T ; M252Y et T256E ; M252Y, S254T et T256E ; ou K288D et H435K, ladite numérotation étant celle de l'index EU selon Kabat.

12. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, et 7 à 11, une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 et 7 à 11, ou combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 et 7 à 11, lesdites une ou plusieurs molécules qui sont efficaces dans la stimulation d'une réponse immunitaire étant un anticorps anti-CD137, un anticorps anti-CTLA-4, un anticorps anti-OX40, un anticorps anti-LAG-3, un anticorps anti-PD-L1, un anticorps anti-TIGIT et/ou un anticorps anti-TIM-3.

13. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 4, et 7 à 11, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 et 7 à 11, ou combinaison pour utilisation selon l'une

quelconque des revendications 6 à 11, ledit antigène cancéreux étant 5T4, B7H3, CD19, CD20, CD51, CD123, DR5, EGFR, EpCam, GD2, gpA33, HER2, ROR-1, TAG-72, VEGF-A et/ou VEGFR2.

5

14. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 4, 7 à 11, et 13, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se  
10 lient spécifiquement à un antigène cancéreux pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 5, 7 à 11 et 13, ou combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 11 et 13, ledit cancer étant caractérisé par la présence d'une cellule  
15 cancéreuse choisie dans le groupe constitué d'une cellule de : une tumeur de la glande surrénale, un cancer associé au SIDA, un sarcome alvéolaire des parties molles, une tumeur astrocytaire, un cancer de la vessie, un cancer des os, un cancer du cerveau et de la moëlle épinière,  
20 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 à cellules rénales chromophobes, un carcinome à cellules claires, un cancer du côlon, un cancer colorectal, un  
25 histiocytome fibreux bénin cutané, une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, un épendymome, une tumeur d'Ewing, un chondrosarcome myxoïde extrasquelettique, une fibrogenèse osseuse imparfaite, une dysplasie fibreuse des os, un cancer de la vésicule  
30 biliaire ou du canal cholédoque, un cancer gastrique, une maladie trophoblastique gestationnelle, une tumeur germinale, un cancer de la tête et du cou, un carcinome hépatocellulaire, une tumeur des îlots de Langerhans, un sarcome de Kaposi, un cancer du rein, une leucémie, un  
35 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 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 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 carcinome thymique, un thymome, un cancer métastatique de la thyroïde, et un cancer de l'utérus.

15. Anticorps monoclonal monospécifique de liaison à l'anti-PD-1 humain pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 4, 6 à 11, et 13, agent anticancéreux et/ou une ou plusieurs molécules qui se lient spécifiquement à un antigène cancéreux pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 5, 7 à 11 et 13, ou combinaison pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 11 et 13, ledit cancer étant un cancer colorectal, un carcinome hépatocellulaire, un gliome, un cancer du rein, un cancer du sein, un myélome 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 (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 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.