

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 59827 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 37/06**
- (43) Date de publication : **31.10.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **59827**
- (22) Date de Dépôt : **24.05.2021**
- (30) Données de Priorité : **26.05.2020 US 202063029962 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2021/033823 24.05.2021**
- (71) Demandeur(s) : **Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **LORENZ, Ivo ; GUPTA, Pankaj ; GUPTA, Priyanka ; SHAABAN, Abdulsalam ; HAN, Fei ; LIU, Dongmei ; KARLAK, Aaron, Timothy ; MBOW, Mouhamadou Lamine ; YANG, Guangwei ; BLAIR, David A. ; GARAFFA, Nicole K. ; MORENO-GARCIA, Miguel E. ; MOZDZIERZ, Joseph A. ; RALPH, Kerry L. M. ; WHITE, Della M. ; WU, Helen Haixia**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-PD-1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux anticorps anti-PD-1 (mort cellulaire programmée 1) et des fragments de liaison à l'antigène de ceux-ci pour des procédés thérapeutiques et diagnostiques et des compositions les utilisant.

REVENDICATIONS

1. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci, comprenant :
- 5 une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 73 (H-CDR1) ; la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 78 (H-CDR2) ; et la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 77 (H-CDR3), et
- 10 une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 165 (L-CDR1) ; la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 166 (L-CDR2) ; et la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 32 (L-CDR3).
2. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un
- 15 antigène de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel ledit anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci est choisi dans le groupe constitué de : un anticorps humanisé ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci, un anticorps monoclonal, un Fab, un F(ab')₂, un Fv et un
- 20 scFv.
3. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ledit anticorps ou fragment de liaison à un antigène
- 25 de celui-ci comprend une région variable de chaîne lourde présentant au moins 90 % d'identité avec la séquence d'acides aminés de SEQ NO : 135 ; et une région variable de chaîne légère présentant au moins 90 % d'identité avec la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 127.
- 30
4. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendication 1 à 3, dans lequel ledit anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci comprend une région
- 35 variable de chaîne lourde et une région variable de chaîne légère comprenant respectivement les séquences d'acides aminés de SEQ NO : 135 et SEQ ID NO : 127.

5. Anticorps anti-PD-1 selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit anticorps comprend :
une région constante de chaîne lourde choisie dans le groupe
5 constitué de : des régions constantes de IgG4, IgG1, IgG2, IgG3, IgM, IgA et IgE, de préférence dans lequel la région constante de chaîne lourde est une région constante de chaîne lourde d'une IgG4 avec une mutation Ser228Pro ou dans lequel
la région constante de chaîne lourde est une région constante
10 de chaîne lourde d'une IgG1 avec des mutations Leu234Ala et Leu235Ala.

6. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des
15 revendication 1 à 5, dans lequel l'anticorps ou le fragment de liaison à un antigène de celui-ci comprend une région constante de chaîne légère choisie dans le groupe constitué de kappa et lambda.

7. Anticorps anti-PD-1 selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel ledit anticorps comprend une chaîne lourde et une chaîne légère comprenant respectivement les séquences d'acides aminés de SEQ ID NO :
149 et SEQ ID NO : 145.
25

8. Composition pharmaceutique comprenant un anticorps anti-PD-1 ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
30

9. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 à utiliser en tant que médicament, de préférence à utiliser dans le traitement d'un trouble de la
35 voie PD-1.

10. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène à utiliser selon la revendication 9, dans lequel le trouble de la voie PD-1 est une maladie inflammatoire chronique ou une maladie inflammatoire aiguë.

5

11. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci à utiliser selon la revendication 9 ou 10, dans lequel le trouble de la voie PD-1 est sélectionné dans le groupe comprenant : arthrite, polyarthrite
10 rhumatoïde, asthme, BPCO, maladie inflammatoire pelvienne, maladie d'Alzheimer, maladie inflammatoire de l'intestin, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, maladie de Peyronie, maladie cœliaque, maladie de la vésicule biliaire, maladie
15 pilonidale, péritonite, psoriasis, rhumatisme psoriasique, vascularite, adhérences chirurgicales, AVC, diabète de type I, maladie de Lyme, méningo-encéphalite, uvéite auto-immune, sclérose en plaques, lupus, lupus érythémateux systémique, Syndrome de Guillain-Barré, dermatite atopique, hépatite
20 auto-immune, alvéolite fibrosante, maladie de Grave, néphropathie à IgA, purpura thrombocytopénique idiopathique, maladie de Ménière, pemphigus, cirrhose biliaire primitive, sarcoïdose, sclérodermie, granulomatose de Wegener, d'autres maladies auto-immunes, pancréatite, traumatisme, chirurgie, maladie du greffon contre l'hôte, rejet de greffe, maladies
25 cardiaques, y compris maladies ischémiques telles que l'infarctus du myocarde ainsi que l'athérosclérose, coagulation intravasculaire, résorption osseuse, ostéoporose, ostéoarthrite, parodontite et hypochlorhydrie, infertilité liée à un manque de tolérance fœto-maternelle,
30 syndrome de Sjögren, vitiligo, myasthénie grave et sclérose systémique ; et/ou

dans lequel le trouble de la voie PD-1 est sélectionné dans le groupe comprenant : sclérose systémique, lupus érythémateux disséminé, polymyosite, artérite à cellules
35 géantes, psoriasis, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante et maladie inflammatoire de l'intestin.

12. Anticorps anti-PD-1 ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci à utiliser selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans lequel ledit anticorps ou fragment de liaison à un antigène de celui-ci est administré
5 par voie d'administration parentérale, voie d'administration intraveineuse ou voie d'administration sous-cutanée.

13. Polynucléotide isolé codant pour un anticorps anti-PD-1 ou un fragment de liaison à un antigène de celui-ci
10 selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

14. Vecteur d'expression comprenant un polynucléotide selon la revendication 13.

15 15. Cellule hôte comprenant un vecteur d'expression selon la revendication 14, de préférence dans laquelle la cellule est une cellule de mammifère.

16. Procédé de fabrication d'un anticorps, comprenant
20 les étapes consistant à :

- cultiver une cellule hôte comprenant un vecteur d'expression comprenant un polynucléotide codant pour une région variable de chaîne lourde selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et un vecteur d'expression comprenant
25 un polynucléotide codant pour la région variable de chaîne légère respective selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, de préférence un vecteur d'expression comprenant un polynucléotide codant pour une chaîne lourde selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 et un vecteur
30 d'expression comprenant un polynucléotide codant pour une chaîne légère selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, sous des conditions permettant la formation d'un anticorps ; et

- récupérer ledit anticorps ;
35 facultativement dans lequel le procédé comprend en outre l'étape consistant à purifier ledit anticorps et/ou l'étape

consistant à formuler ledit anticorps en une composition pharmaceutique.

5 17. Anticorps multi-spécifique comprenant un premier site de liaison à un antigène agoniste anti-PD-1 et un second site de liaison à un antigène, dans lequel ledit premier site de liaison à un antigène agoniste anti-PD-1 comprend une région variable de chaîne lourde et une région variable de chaîne légère selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 4.

18. Anticorps multi-spécifique selon la revendication 17, dans lequel ledit second site de liaison à un antigène est un site de liaison à un anti-CD48, un site 15 de liaison à un anti-CD2, un site de liaison à un anti-CD11a ou un site de liaison à un anti-CD3 et/ou dans lequel ledit anticorps est un anticorps bispécifique.