

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39751 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 35/02**
- (43) Date de publication : **29.11.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **39751**
- (22) Date de Dépôt : **18.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **19.03.2014 US 201461955663 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/021322 18.03.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15714116.9□□
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **THURSTON, Gavin ; SMITH, Eric ; KIRSHNER, Jessica R. ; DAVIS, Samuel ; VARGHESE, Bindu**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS D'ANTICORPS POUR LE TRAITEMENT DE TUMEURS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps bispécifiques qui se lient à CD3 et à des antigènes tumoraux et leurs méthodes d'utilisation. Selon certains modes de réalisation, les anticorps bispécifiques selon la présente invention présentent des fonctions effectrices réduites et possèdent un profil de liaison unique par rapport aux récepteurs Fc γ . Les anticorps bispécifiques sont modifiés pour induire de façon efficace la mort à médiation par les lymphocytes T de cellules tumorales. Selon certains modes de réalisation, la présente invention concerne des molécules de liaison à un antigène bispécifiques comprenant un premier domaine de liaison à un antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain, une seconde molécule de liaison à un antigène qui se lie spécifiquement au CD20 humain, et un domaine Fc qui se lie à des récepteurs Fc γ avec un mode de liaison spécifique. Dans certains modes de réalisation, les molécules de liaison à un antigène bispécifiques selon la présente invention sont susceptibles d'inhiber la croissance de cellules bêta ou de tumeurs de mélanome exprimant CD20. Les anticorps bispécifiques

selon la présente invention sont utiles pour le traitement de divers cancers ainsi que d'autres maladies et troubles associés au CD20.

REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique pour une utilisation dans le traitement ou l'amélioration d'un cancer des lymphocytes B chez un sujet, l'anticorps bispécifique comprenant un premier
5 domaine de liaison à un antigène qui se lie au CD3 humain, un deuxième domaine de liaison à un antigène qui se lie au CD20 humain et un domaine Fc chimérique attaché à chacun des premier et deuxième domaines de liaison à un antigène, le domaine Fc chimérique comprenant :
- (a) une séquence d'acides aminés de charnière supérieure d'IgG1 humain ou d'IgG4
10 humain issue des positions 216 à 227 (numérotation EU) ;
- (b) une séquence d'acides aminés de charnière inférieure d'IgG2 humain comprenant PCPAPPVA (SEQ ID N° : 52) issue des positions 228 à 236 (numérotation EU) ;
- (c) un domaine CH1 d'IgG1 humain et un domaine CH3 d'IgG1 humain, ou un
15 domaine CH1 d'IgG4 humain et un domaine CH3 d'IgG4 humain ; et
- (d) une séquence d'acides aminés de domaine CH2 d'IgG4 humain issue des positions 237 à 340 (numérotation EU) ;
- l'anticorps bispécifique présentant une affinité de liaison plus élevée pour FcγRIIA humain que pour FcγRIIB humain, et présentant peu ou pas d'affinité de liaison détectable
20 à FcγRI humain et à FcγRIII humain, telle que mesurée sans une analyse par résonance des plasmons de surface.
2. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le cancer des lymphocytes B est choisi dans le groupe constitué par : le lymphome
25 folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique à cellules B, le lymphome lymphoblastique à cellules B, le lymphome de Hodgkin, le lymphome non hodgkinien, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome de zone marginale, le lymphome du manteau, la leucémie à tricholeucocytes et le lymphome de Burkitt.
- 30 3. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon la revendication 2, dans laquelle le cancer des lymphocytes B est le lymphome non hodgkinien.

4. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon la revendication 1 ou 3, dans laquelle le sujet est atteint d'une tumeur qui est résistante ou répond de manière incomplète à (a) une thérapie anti-CD20 monospécifique seule, ou (b) une monothérapie au rituximab ;
et/ou dans laquelle le sujet a reçu une thérapie par anticorps monospécifique anti-
5 CD20 au moins 1 jour à 1 an avant l'administration de l'anticorps bispécifique.
5. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, l'anticorps :
- (a) présentant une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC) réduite
10 en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage, telle que mesurée dans une analyse de cytotoxicité *in vitro* ;
 - (b) présentant une ADCC négligeable ou non détectable ;
 - (c) présentant une cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) abaissée en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage,
15 telle que mesurée dans une analyse de cytotoxicité *in vitro* ;
 - (d) présentant une cytotoxicité de moins de 50 %, telle que détectée par mesure de la lyse cellulaire dans une analyse *in vitro* ;
 - (e) présente une CDC négligeable ou non détectable ;
 - (f) induit une élimination médiée par les lymphocytes T réduite des cellules
20 porteuses des récepteurs Fc, telles que les cellules NK ou les macrophages, en comparaison avec un anticorps comprenant le domaine Fc de type sauvage ; ou
 - (g) induit une élimination réduite des lymphocytes T médiée par les cellules porteuses des récepteurs Fc, telles que les cellules NK ou les macrophages, en comparaison avec un anticorps comprenant le domaine Fc de type sauvage.
- 25
6. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, l'anticorps bispécifique comprenant
- (a) une séquence d'acides aminés de charnière chimérique
EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA (SEQ ID N° : 53) ; ou
 - 30 (b) une séquence d'acides aminés de charnière chimérique
ESKYGPPCPPCPAPPVA (SEQ ID N° : 54).

7. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le premier domaine de liaison à un antigène qui se lie spécifique au CD3 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID N° : 10 et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID N° : 18.
8. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le deuxième domaine de liaison à un antigène qui se lie spécifique au CD20 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID N° : 2 et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID N° : 18.
9. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le premier domaine de liaison à un antigène (A1) qui se lie spécifique au CD3 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2, HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (LCDR1, LCDR2, LCDR3),
- (i) A1-HCDR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 12 ;
 - (ii) A1-HCDR2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 14 ;
 - (iii) A1-HCDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 16 ;
 - (iv) A1-LCDR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 20 ;
 - (v) A1-LCDR2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 22 ; et
 - (vi) A1-LCDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 24.
10. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou 9, dans laquelle le deuxième domaine de liaison à un antigène (A2) qui se lie spécifique au CD20 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2, HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (LCDR1, LCDR2, LCDR3),
- (i) A2-HCDR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 4 ;
 - (ii) A2-HCDR2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 6 ;
 - (iii) A2-HCDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 8 ;
 - (iv) A2-LCDR1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 20 ;

(v) A2-LCDR2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 22 ; et

(vi) A2-LCDR3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 24.

11. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 10, dans laquelle l'anticorps bispécifique comprend un domaine Fc
chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 26.

12. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 10, dans laquelle l'anticorps bispécifique comprend un domaine Fc
chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 28.

13. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 10, dans laquelle l'anticorps bispécifique comprend un domaine Fc
chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 30.

14. Anticorps bispécifique pour une utilisation selon l'une quelconque des
revendications 1 à 10, dans laquelle l'anticorps bispécifique comprend un domaine Fc
chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 32.