

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39909 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 35/00; A61K 47/48**

(43) Date de publication :  
**31.05.2019**

---

(21) N° Dépôt :  
**39909**

(22) Date de Dépôt :  
**27.04.2015**

(30) Données de Priorité :  
**25.04.2014 EP 14305620.8**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2015/059045 27.04.2015**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15720045.2

(71) Demandeur(s) :  
**PIERRE FABRE MÉDICAMENT, 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne-Billancourt (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**BEAU-LARVOR, Charlotte ; GOETSCH, Liliane ; PEREZ, Michel ; RILATT, Ian ; BROUSSAS, Matthieu ; CHAMPION, Thierry ; ROBERT, Alain ; HAEUW, Jean-François**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **CONJUGUÉ ANTICORPS DE L'IGF-1R-MÉDICAMENT ET SON UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DU CANCER**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un conjugué anticorps-médicament pouvant se lier à l'IGF-1R. Selon un aspect, l'invention concerne un conjugué anticorps-médicament comprenant un anticorps pouvant se lier à l'IGF-1R, ledit anticorps étant conjugué à au moins un médicament choisi parmi des dérivés de la dolastatine 10 et des auristatines. L'invention concerne également une méthode de traitement et l'utilisation dudit conjugué anticorps-médicament pour le traitement du cancer.

REVENDICATIONS

1. Conjugué anticorps-médicament de formule suivante (I) :



5

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

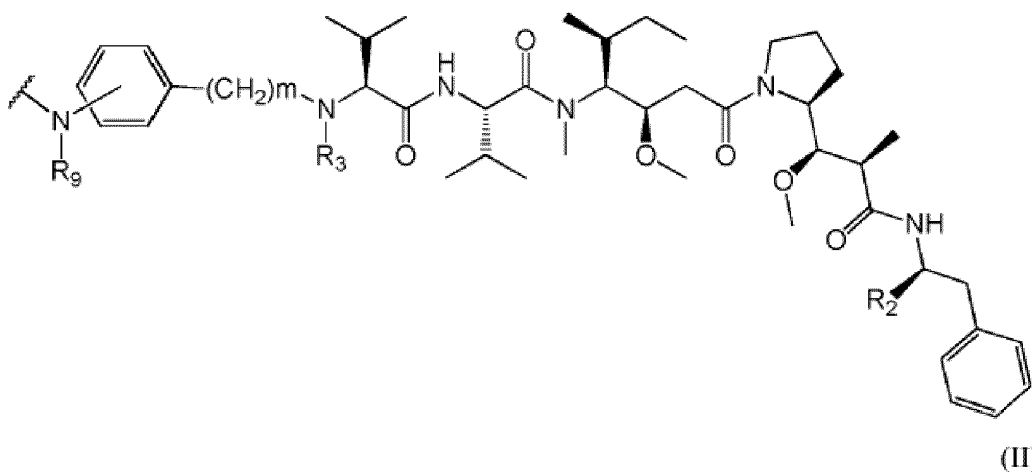
dans laquelle

Ab est un anticorps, ou un fragment de celui-ci se liant à un antigène, capable de se lier à l'IGF-1R humain, ledit anticorps comprenant les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 1, 2 et 3 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 4, 5 et 6 ;

15 

L est un linker ;

D est un fragment médicamenteux de formule (II) suivante :



20

dans laquelle :

$R_2$  est COOH, COOCH<sub>3</sub> ou un thiazolyle ;

$R_3$  est H ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

$R_9$  est H ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

m est un nombre entier compris entre 1 et 8 ;

5 la ligne ondulée indique le point de fixation à L ;

et

n est 1 à 12.

2. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel Ab est sélectionné parmi :

10 a) un anticorps comprenant les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 11 ;

b) un anticorps comprenant les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 et les trois  
15 CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 10, 5 et 11 ;

c) un anticorps comprenant les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 12 ;

20 et

d) un anticorps comprenant les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 8, 2 et 3 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 11.

25 3. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1 ou 2, dans lequel Ab est sélectionné parmi :

a) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 13 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 11 ;

30 b) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 14 et les trois

CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 10, 5 et 11 ;

c) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 15 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 12 ;

d) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 16 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 11 ;  
et

e) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 17 et les trois CDR de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 9, 5 et 12.

4. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1 ou 2, dans lequel Ab est sélectionné parmi :

a) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 18 et les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 ;

b) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 19 et les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 ;

c) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 20 et les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 ;

d) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 21 et les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 8, 2 et 3 ;  
et

e) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 22 et les trois CDR de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 7, 2 et 3 .

5. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel Ab est sélectionné parmi les anticorps 208F2, 212A11, 214F8, 219D6 et 213B10.

6. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel Ab comprend :

a) un domaine variable de chaîne lourde (VH) de séquence SEQ ID No. 33 dans lequel ladite séquence SEQ ID No. 33 comprend au moins 1 mutation inverse sélectionnée parmi les résidus 20, 34, 35, 38, 48, 50, 59, 61, 62, 70, 72, 74, 76, 77, 79, 82 et 95 ; et

b) un domaine variable de chaîne légère (VL) de séquence SEQ ID No. 35, dans lequel ladite séquence SEQ ID No. 35 comprend au moins 1 mutation inverse sélectionnée parmi les résidus 22, 53, 55, 65, 71, 72, 77 ou 87.

7. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel Ab est sélectionné parmi :

a) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 et 80 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 ou 80 ; et les trois CDR de chaîne légère de séquences SEQ ID No. 9, 5 et 11 ;

b) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne légère de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 57 ou 60 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec SEQ ID No. 57 ou 60 ; et les trois CDR de chaîne lourde de séquences SEQ ID No. 7, 2 et 3 ; et

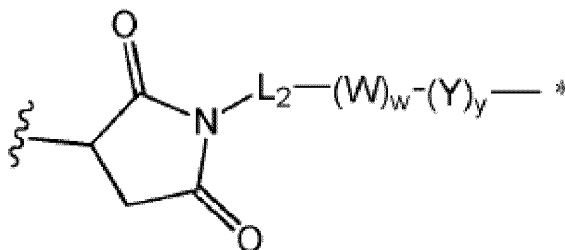
c) un anticorps comprenant un domaine variable de chaîne lourde de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 et 80 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec SEQ ID No. 56, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 ou 80 ; et un domaine variable de chaîne légère de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 57 ou 60 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec SEQ ID No. 57 ou 60.

10 8. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel Ab comprend :

a) une chaîne lourde de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 58, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79 et 81 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec les SEQ ID No. 58, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79 ou 81 ; et

b) une chaîne légère de séquence sélectionnée parmi les SEQ ID No. 59 et 61 ou n'importe quelle séquence ayant une identité d'au moins 80 % avec les SEQ ID No. 59 ou 61.

20 9. Conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel L est un linker de formule (III) suivante :



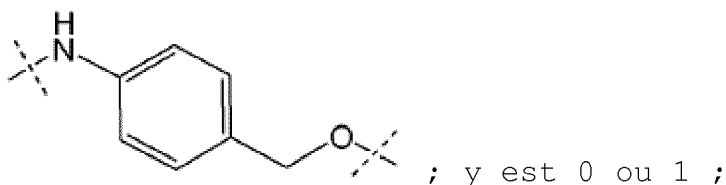
(III)

dans laquelle

$L_2$  est un  $(C_4-C_{10})$ cycloalkyl-carbonyle, un  $(C_2-C_6)$ alkyle, un  $(C_2-C_6)$ alkyl-carbonyle,

W est un motif d'acide aminé ; w est un nombre  
5 entier compris entre 0 et 5 ;

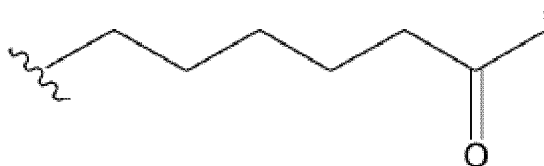
Y est un PAB-carbonyle avec PAB étant



l'astérisque indique le point de fixation à D ; et

la ligne ondulée indique le point de fixation à Ab.

10 10. Conjugué anticorps-médicament selon la  
revendication 9, dans lequel  $L_2$  est de formule  
suivante :



15

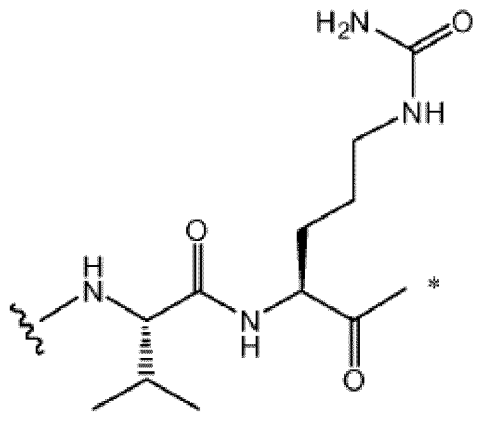
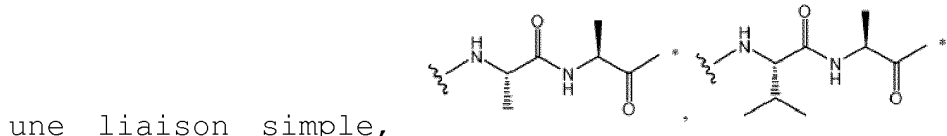
dans laquelle

l'astérisque indique le point de fixation à  $(W)_w$  ;

et

la ligne ondulée indique le point de fixation à  
20 l'atome d'azote du fragment maléimide.

11. Conjugué anticorps-médicament selon la  
revendication 9, dans lequel  $(W)_w$  est sélectionné  
parmi :



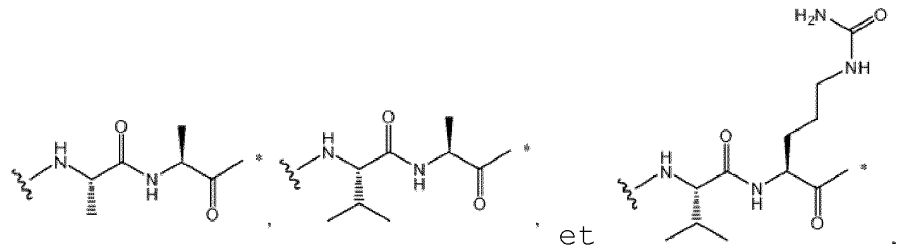
et

dans lequel l'astérisque indique le point de fixation à  $(Y)_y$  ;

5 et

la ligne ondulée indique le point de fixation à  $L_2$ .

12. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 9, dans lequel  $w = 0$  ; ou  $w = 2$  et  $(W)_w$  est sélectionné parmi :



10

dans lequel l'astérisque indique le point de fixation à  $(Y)_y$  ;

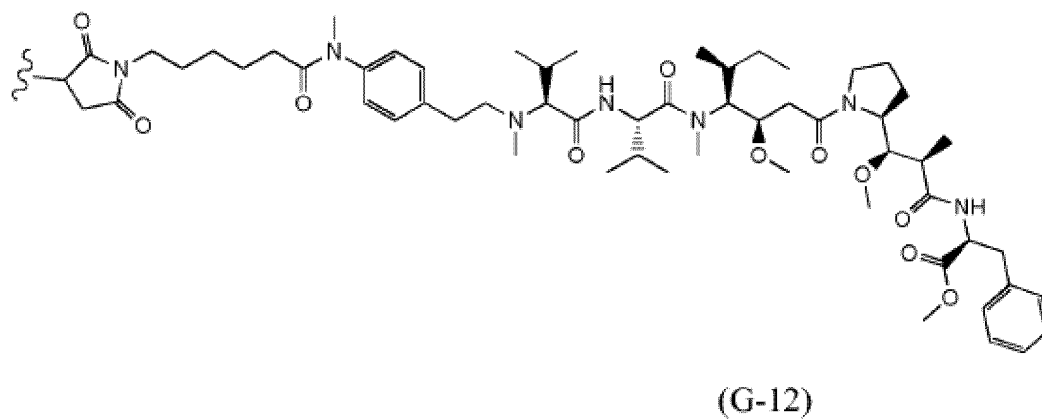
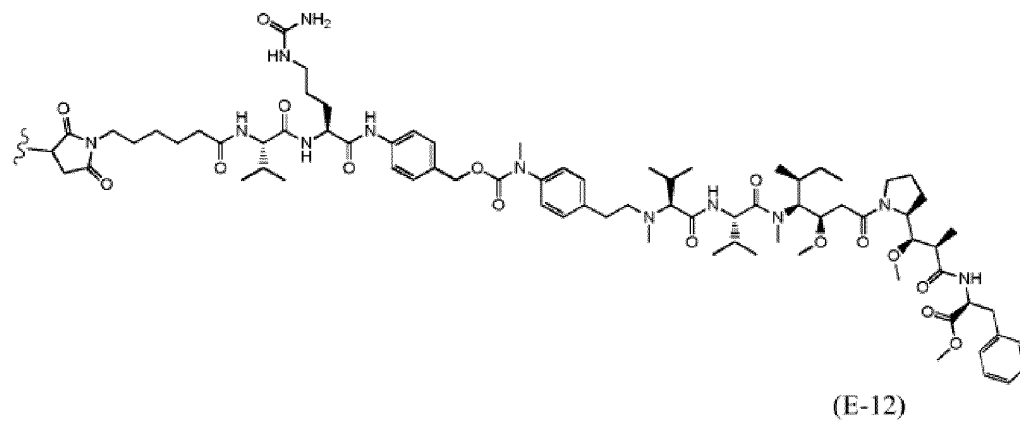
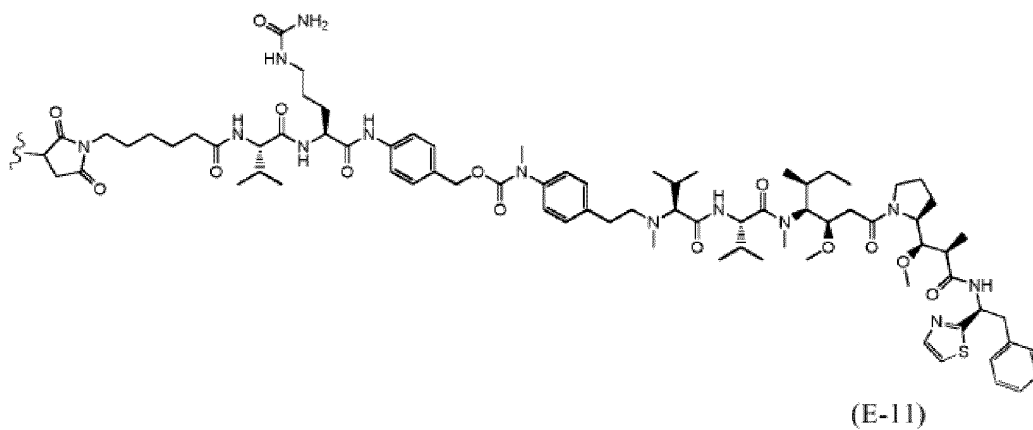
et

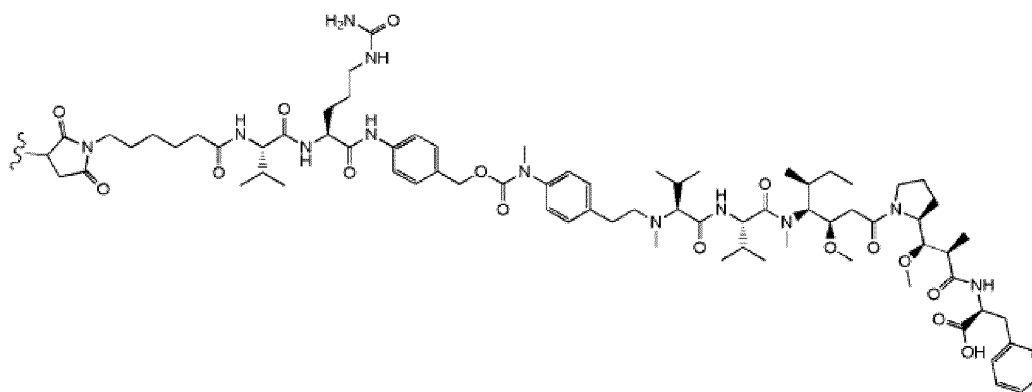
la ligne ondulée indique le point de fixation à  $L_2$ .

15

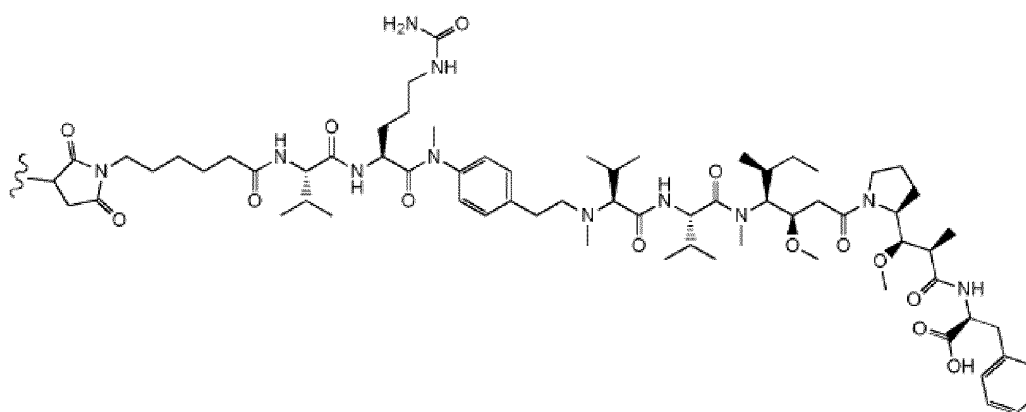
13. Conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel (L-D) est sélectionné parmi :



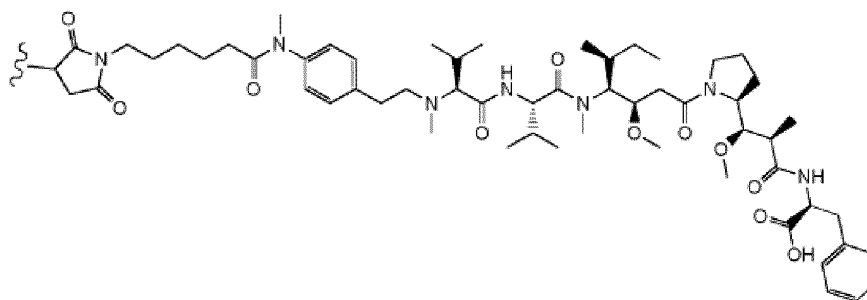




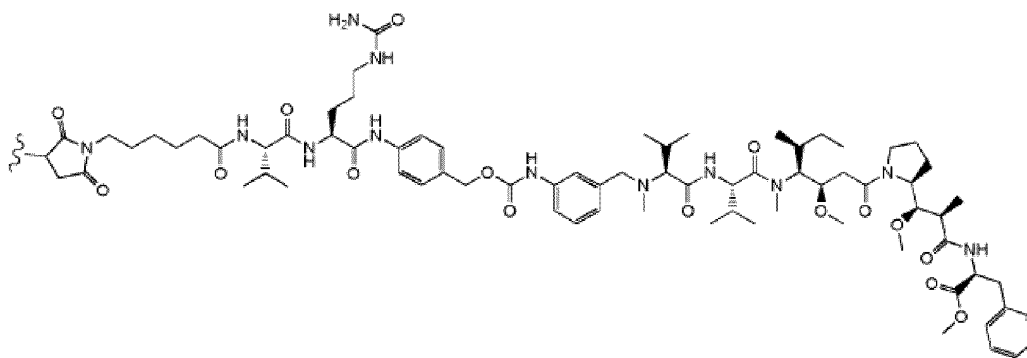
(E-13)



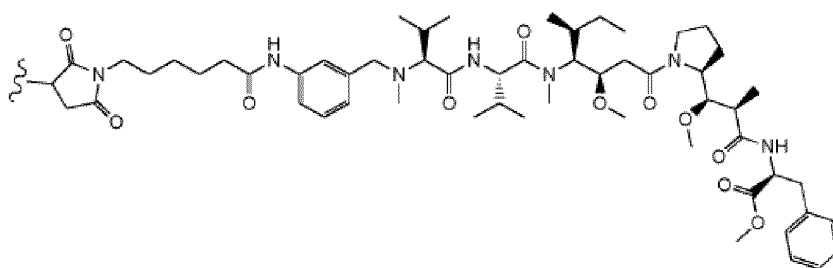
(F-13)



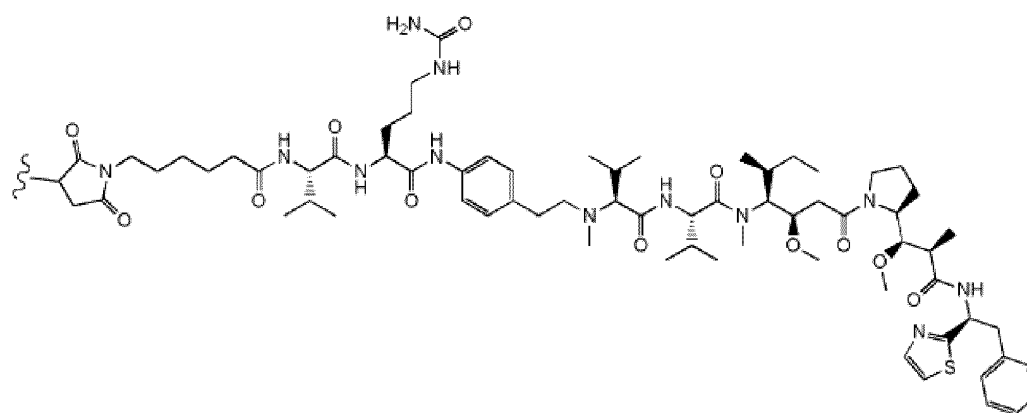
(G-13)



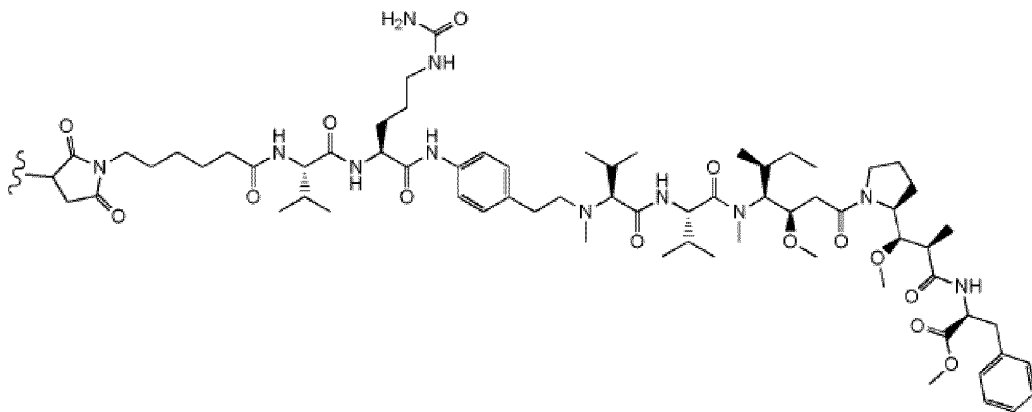
(E-15)



(G-15)

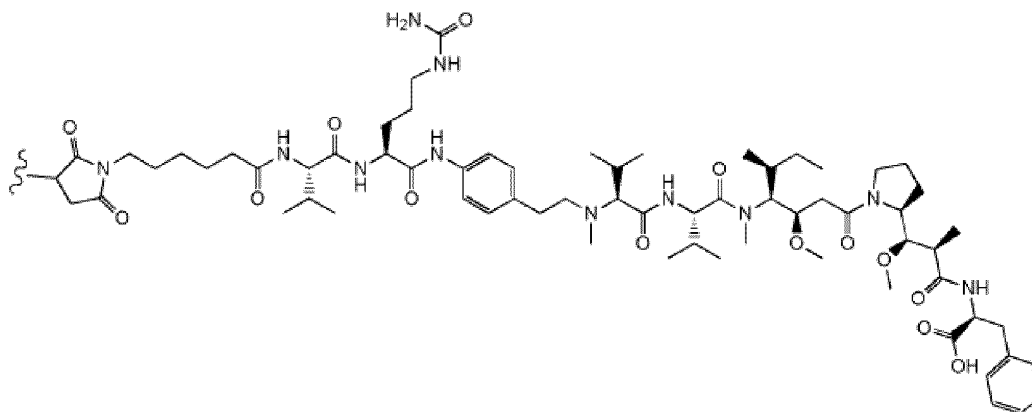


(F-61)



(F-62)

et

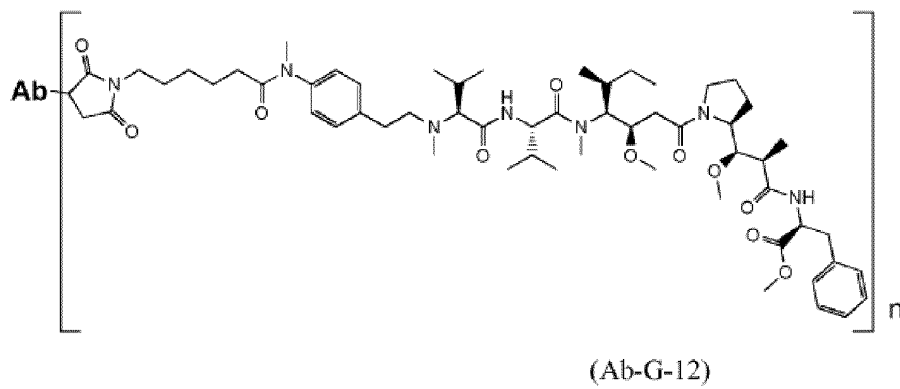
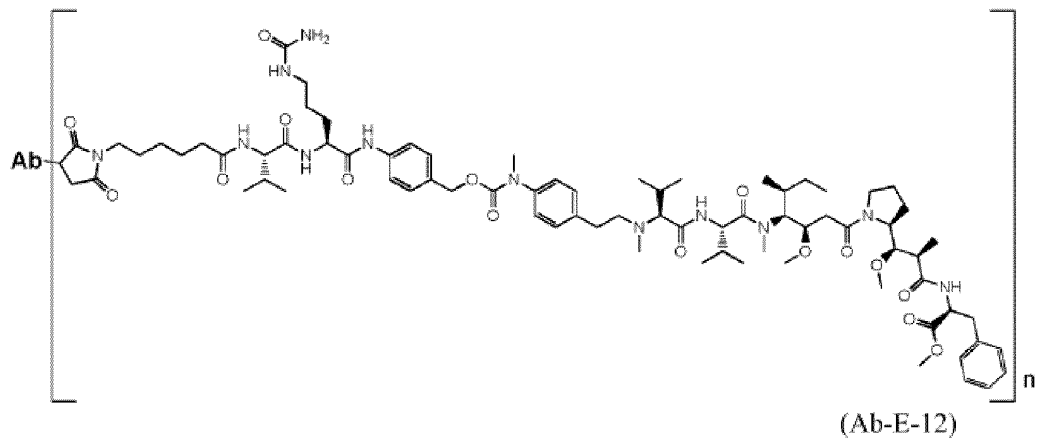
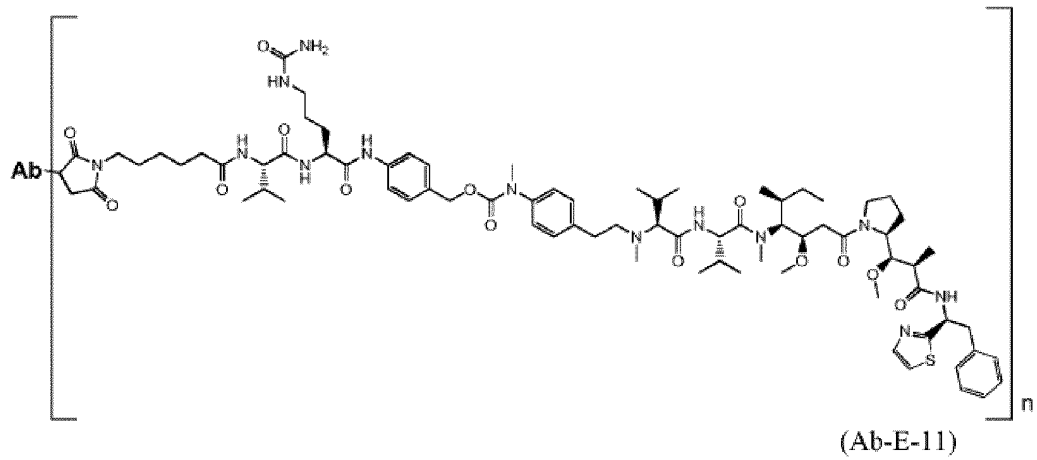


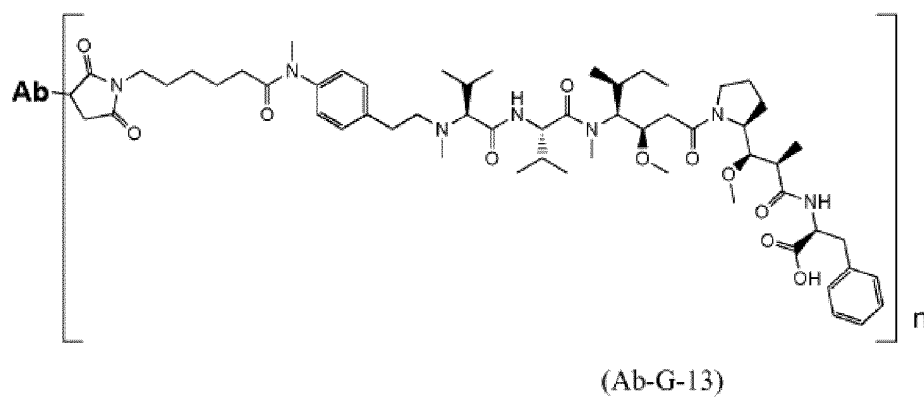
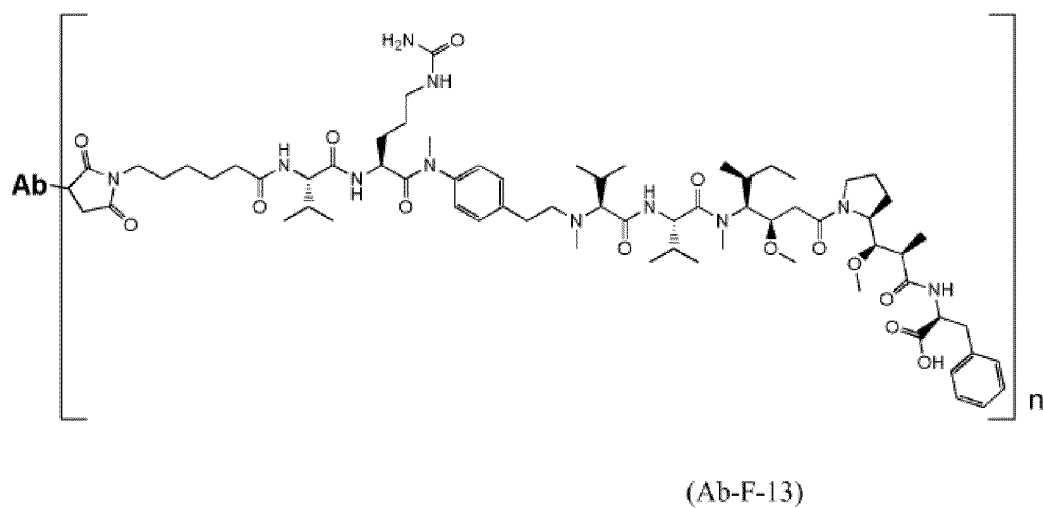
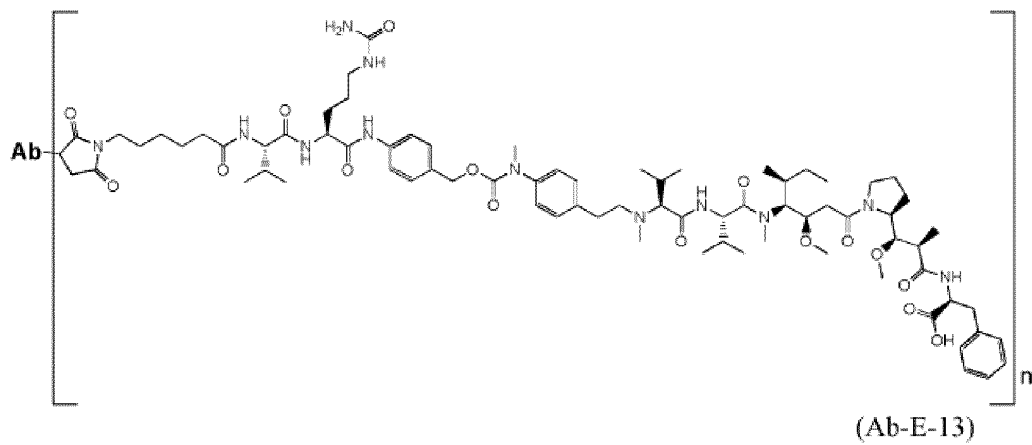
(F-63)

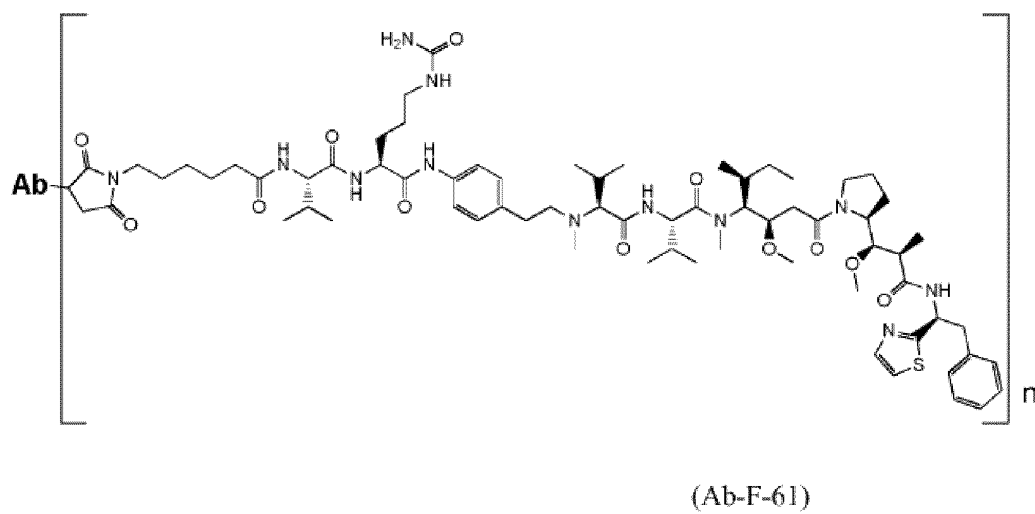
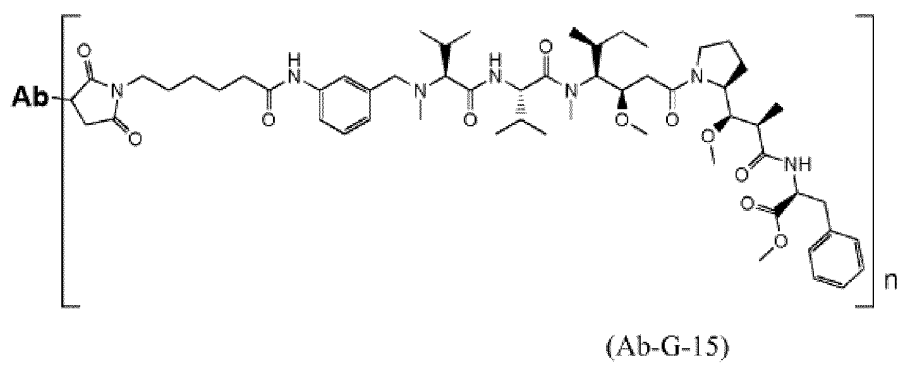
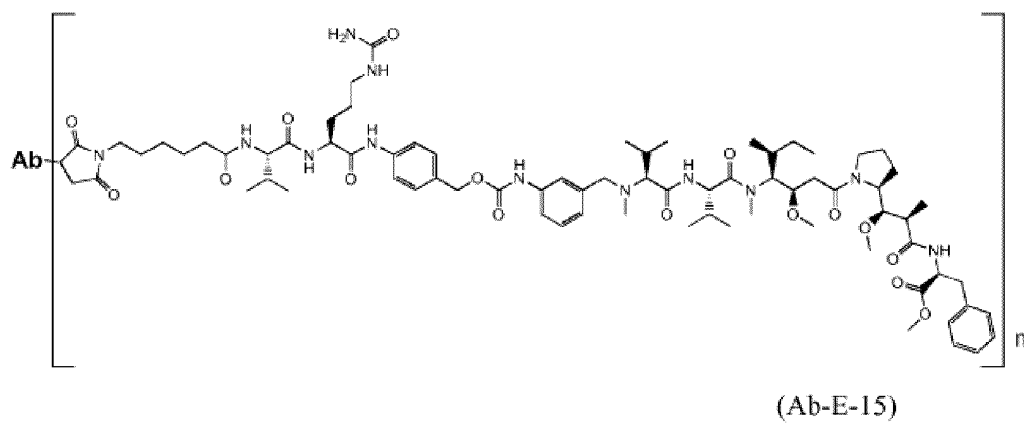
5

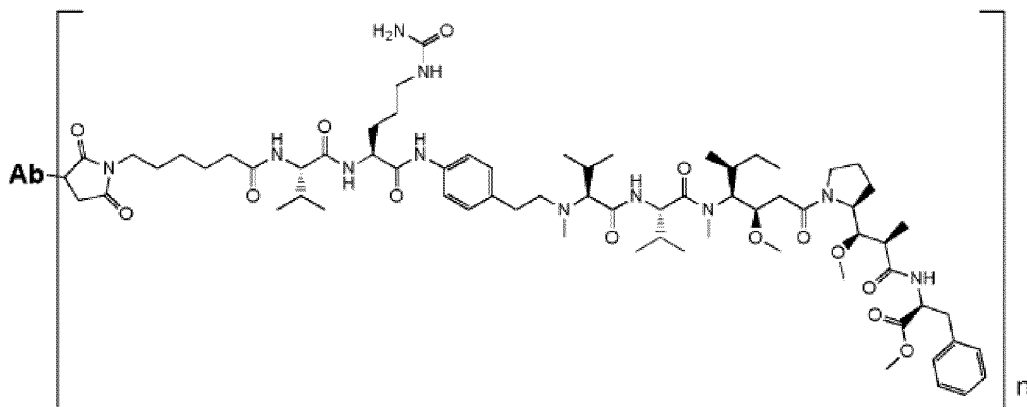
dans lequel la ligne ondulée indique le point de fixation à Ab.

14. Conjugué anticorps-médicament selon la  
10 revendication 1 ayant la formule sélectionnée parmi :

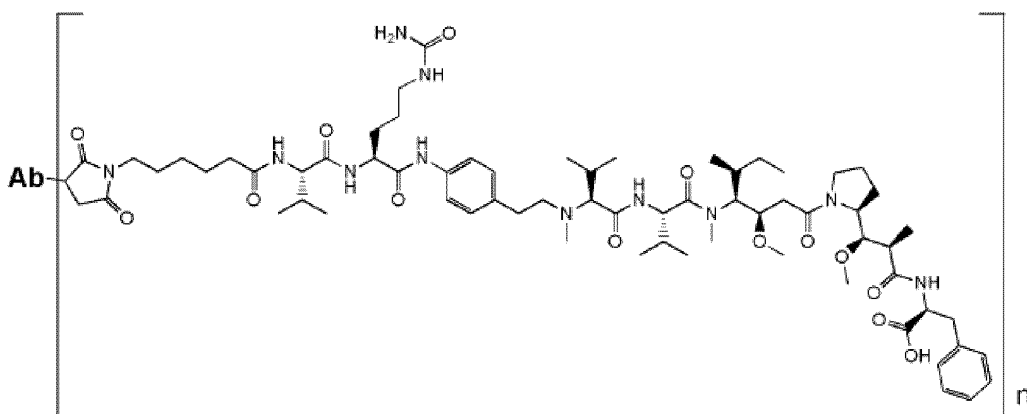








(Ab-F-62)



(Ab-F-63)

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci,

5 dans lequel Ab est sélectionné dans le groupe consistant en les anticorps 208F2, 212A11, 214F8, 219D6 et 213B10.

15. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 14, dans lequel Ab est sélectionné dans  
10 le groupe consistant en :

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 56 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;

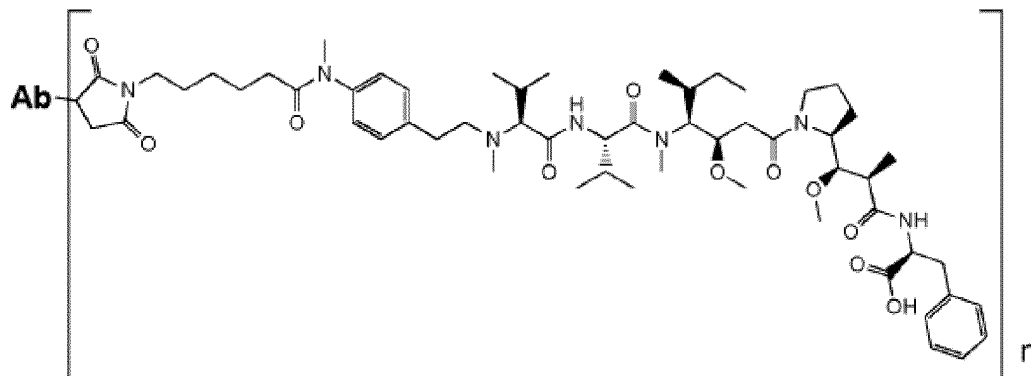


- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 56 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 60 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 62 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 64 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 64 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 60 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 66 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 68 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 68 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 60 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 70 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 72 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 74 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 76 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
  - un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 78 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;
  - un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 78 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 60 ; et
  - un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 80 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57.
16. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 15, dans lequel Ab est sélectionné dans le groupe consistant en :
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 58 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 58 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 61 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 63 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 65 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 65 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 61 ;

- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 67 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- 5 - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 69 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 69 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 61 ;
- 10 - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 71 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 73 et une chaîne légère de séquence
- 15 SEQ ID No. 59 ;
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 75 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence
- 20 SEQ ID No. 77 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 79 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
- 25 - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 79 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 61 ; et
- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 81 et une chaîne légère de séquence
- 30 SEQ ID No. 59.

17. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 14 ayant la formule suivante :



(Ab-G-13)

5

dans laquelle Ab est sélectionné dans le groupe consistant en :

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 70 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 74 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ;

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 80 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 57 ; et

- un anticorps ayant un domaine variable de chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 34 et un domaine variable de chaîne légère de séquence SEQ ID No. 36.

18. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 17, dans lequel Ab est sélectionné dans le groupe consistant en :

20

- un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 71 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence  
5 SEQ ID No. 75 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ;
  - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 81 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 59 ; et
  - 10 - un anticorps ayant une chaîne lourde de séquence SEQ ID No. 38 et une chaîne légère de séquence SEQ ID No. 40.
19. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel n est 2.
- 15 20. Conjugué anticorps-médicament selon la revendication 1, dans lequel n est 4.
21. Conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes pour son utilisation comme médicament.
- 20 22. Composition comprenant au moins un conjugué anticorps-médicament selon l'une quelconque des revendications précédentes.
23. Composition selon la revendication 22 comprenant en outre un véhicule pharmaceutiquement  
25 acceptable.
24. Composition selon la revendication 22 ou 23 pour son utilisation dans le traitement d'un cancer exprimant IGF-1R.
- 30 25. Composition selon la revendication 24, dans laquelle ledit cancer exprimant IGF-1R est un cancer choisi parmi un cancer du sein, un cancer du côlon, un

carcinome de l'œsophage, un cancer hépatocellulaire, un cancer gastrique, un gliome, un cancer du poumon, un mélanome, un ostéosarcome, un cancer des ovaires, un cancer de la prostate, un rhabdomyosarcome, un cancer 5 rénal, un cancer de la thyroïde, un cancer de l'endomètre utérin, un mésothéliome, un carcinome squameux oral et n'importe quel cancer pharmaco-résistant.