

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40576 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07K 16/32; A61K 47/48; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.11.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **40576**
- (22) Date de Dépôt : **11.09.2015**
- (30) Données de Priorité : **12.09.2014 US 62/049,594**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/049549 11.09.2015**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15772090.5**
- (71) Demandeur(s) : **GENENTECH, INC., 1 DNA Way South San Francisco California 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DENNIS, Mark ; PILLOW, Thomas Harden ; CHEN, Xiaocheng ; JUNUTULA, Jagath Reddy ; PHILLIPS, Gail Lewis ; SLIWKOWSKI, Mark X.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS ET IMMUNOCONJUGUÉS ANTI-HER2**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des anticorps et immunoconjugués anti-HER2 ainsi que des procédés d'utilisation de ceux-ci.

REVENDEICATIONS

1. Anticorps isolé qui se lie à HER2, dans lequel l'anticorps comprend :

5 (i) (a) une HVR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 15 ; (b) une HVR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ; (c) une HVR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 17 ;
10 (d) une HVR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ; (e) une HVR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 13 ; et (f) une HVR-L3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14, dans lequel l'anticorps se lie à HER2 avec une constante de dissociation (KD) \leq 5 nM comme déterminé par résonance
15 plasmonique de surface ; et/ou

(ii) une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 11 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence de SEQ ID NO : 10.

20 2. Anticorps selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps comprend une région variable de chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 11 et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence de SEQ ID NO : 10.

25

3. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est un anticorps monoclonal.

30 4. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est un anticorps humanisé ou chimérique.

5. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est un anticorps IgG1, IgG2a ou IgG2b.

35 6. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est un fragment d'anticorps qui se lie à HER2.

7. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps se lie au domaine extracellulaire I de HER2, dans lequel le domaine
5 extracellulaire I de HER2 a la séquence de SEQ ID NO : 35.

8. Anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'anticorps comprend au moins une mutation dans la région constante de chaîne lourde choisie
10 parmi A118C et S400C et/ou comprend au moins une mutation dans la région constante de chaîne légère choisie parmi K149C et V205C, dans lequel les résidus sont numérotés selon le système de numérotation EU.

15 9. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps comprend :

a) une chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 19 et une chaîne légère comprenant la séquence de SEQ ID NO : 18 ; ou

20 b) une chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 19 et une chaîne légère comprenant la séquence de SEQ ID NO : 23 ; ou

c) une chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 24 et une chaîne légère comprenant la séquence
25 de SEQ ID NO : 18.

10. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde comprenant la séquence de SEQ ID NO : 19 et une
30 chaîne légère comprenant la séquence de SEQ ID NO : 23.

11. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'anticorps comprend la région constante de chaîne lourde de SEQ ID NO : 28 ou dans
35 lequel l'anticorps comprend la région constante de chaîne légère de SEQ ID NO : 25.

12. Acide nucléique isolé codant pour l'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes.

13. Cellule hôte comprenant l'acide nucléique selon la
5 revendication 12.

14. Procédé de production d'un anticorps comprenant la mise en culture de la cellule hôte selon la revendication 13 de sorte à produire l'anticorps.
10

15. Immunoconjugué comprenant l'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 et un agent cytotoxique.

16. Immunoconjugué selon la revendication 15 comprenant
15 l'anticorps selon la revendication 2 ou la revendication 10 et un agent cytotoxique.

17. Immunoconjugué selon la revendication 15 ou la revendication 16, dans lequel l'immunoconjugué a la formule
20 Ab-(L-D)p, dans laquelle :

- (a) Ab est l'anticorps ;
- (b) L est un lieu ;
- (c) D est un agent cytotoxique ; et
- (d) p est compris dans la plage allant de 1 à 8.

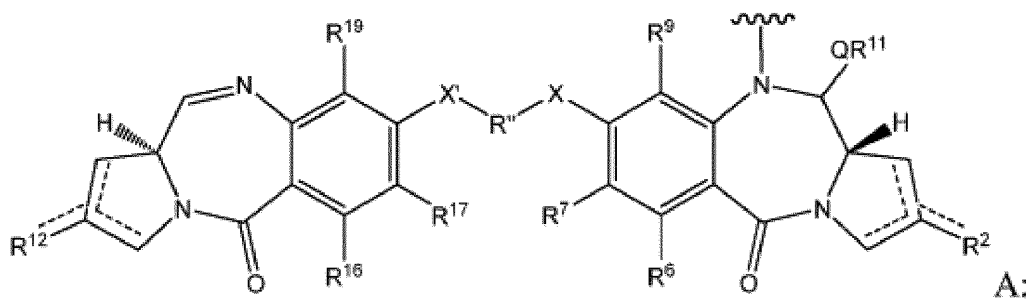
25 18. Immunoconjugué selon la revendication 17, dans lequel p est compris dans la plage allant de 1,3 à 2 ou de 2 à 5.

30 19. Immunoconjugué selon la revendication 17, dans lequel p est égal à environ 2.

20. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, dans lequel l'agent cytotoxique est
35 choisi parmi une auristatine, un maytansinoïde, une calichéamicine, une pyrrolobenzodiazépine, un dérivé de la

némorubicine et un 1-(chlorométhyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole (CBI).

21. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, dans lequel l'agent cytotoxique est une pyrrolobenzodiazépine de formule A :



dans laquelle les lignes pointillées indiquent la présence éventuelle d'une double liaison entre C1 et C2 ou C2 et C3 ;

R^2 est indépendamment choisi parmi H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R et COR, et éventuellement en outre choisi parmi un halogène ou un dihalogène, où R^D est indépendamment choisi parmi R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H et un halogène ;

R^6 et R^9 sont indépendamment choisis parmi H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn et un halogène ;

R^7 est indépendamment choisi parmi H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn et un halogène ;

Q est indépendamment choisi parmi O, S et NH ;

R^{11} représente H ou R ; ou Q représente O et R^{11} représente SO₃M, où M représente un cation métallique ;

R et R' sont chacun indépendamment choisis parmi les groupes alkyle en C₁₋₈, hétérocyclyle en C₃₋₈ et aryle en C₅₋₂₀ éventuellement substitués, et éventuellement par rapport au groupe NRR', R et R' conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un cycle hétérocyclique à 4, 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué ;

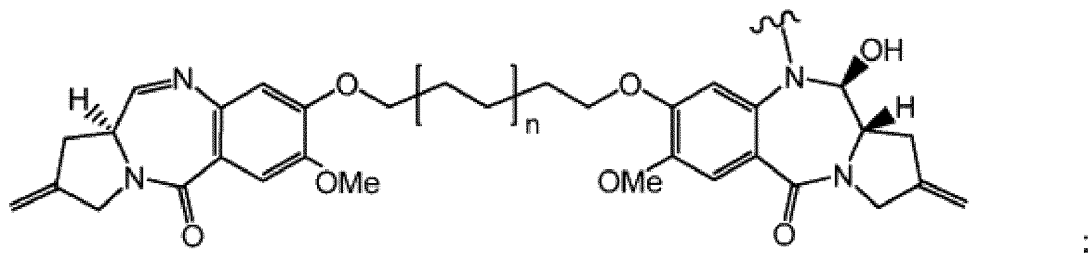
R^{12} , R^{16} , R^{19} et R^{17} sont tels que définis respectivement pour R^2 , R^6 , R^9 et R^7 ;

R" représente un groupe alkylène en C₃₋₁₂, laquelle chaîne peut être interrompue par un ou plusieurs hétéroatomes et/ou cycles aromatiques qui sont éventuellement substitués ; et

X et X' sont indépendamment choisis parmi O, S et N(H).

5

22. Immunoconjugué selon la revendication 21, dans lequel D a la structure :



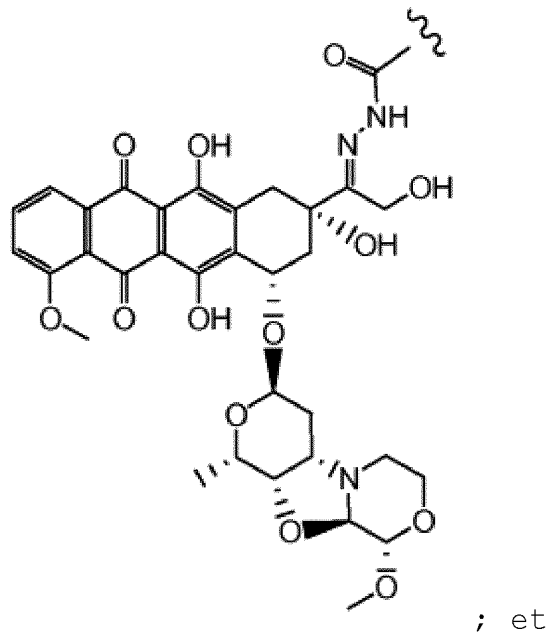
dans laquelle n est égal à 0 ou 1.

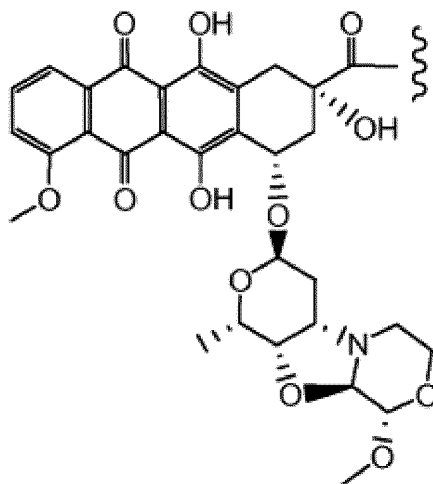
10

23. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, dans lequel l'agent cytotoxique est un dérivé de la némorubicine.

15

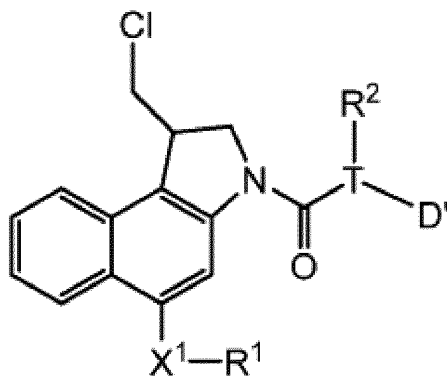
24. Immunoconjugué selon la revendication 23, dans lequel l'agent cytotoxique a une structure choisie parmi :





25. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, dans lequel l'agent cytotoxique comprend un 1-(chlorométhyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole (CBI).

26. Immunoconjugué selon la revendication 25, dans lequel l'agent cytotoxique a la formule :



10

où

R^1 est choisi parmi H, $P(O)_3H_2$, $C(O)NR^aR^b$ ou une liaison à L ;

15 R^2 est choisi parmi H, $P(O)_3H_2$, $C(O)NR^aR^b$ ou une liaison à L ;

R^a et R^b sont indépendamment choisis parmi H et un groupe alkyle en C_1 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs F,

20 ou R^a et R^b forment un groupe hétérocyclyle à cinq ou six chaînons ;

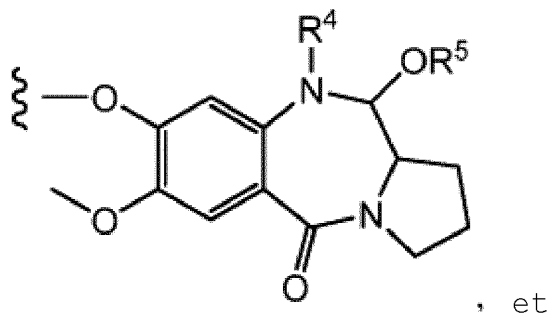
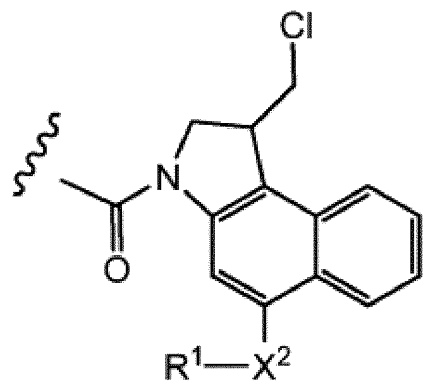
T représente un groupe de liaison choisi parmi les groupes alkylène en C₃ à C₁₂, Y, (alkylène en C₁ à C₆)-Y- (alkylène en C₁ à C₆), (alkylène en C₁ à C₆)-Y-(alkylène en C₁ à C₆)-Y-(alkylène en C₁ à C₆), (alcénylène en C₂ à C₆)-Y-
5 (alcénylène en C₂ à C₆) et (alcynylène en C₂ à C₆)-Y- (alcynylène en C₂ à C₆) ;

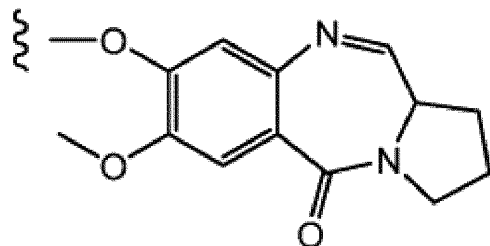
où Y est indépendamment choisi parmi O, S, NR¹, les groupes aryle et hétéroaryle ;

où les groupes alkylène, alcénylène, aryle et
10 hétéroaryle sont indépendamment et éventuellement substitués par F, OH, O(alkyle en C₁ à C₆), NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, OP(O)₃H₂ et un groupe alkyle en C₁ à C₆, où le groupe alkyle est éventuellement substitué par un ou plusieurs F ;

ou les groupes alkylène, alcénylène, aryle et
15 hétéroaryle sont indépendamment et éventuellement substitués par une liaison à L ;

D' est un fragment de médicament choisi parmi :





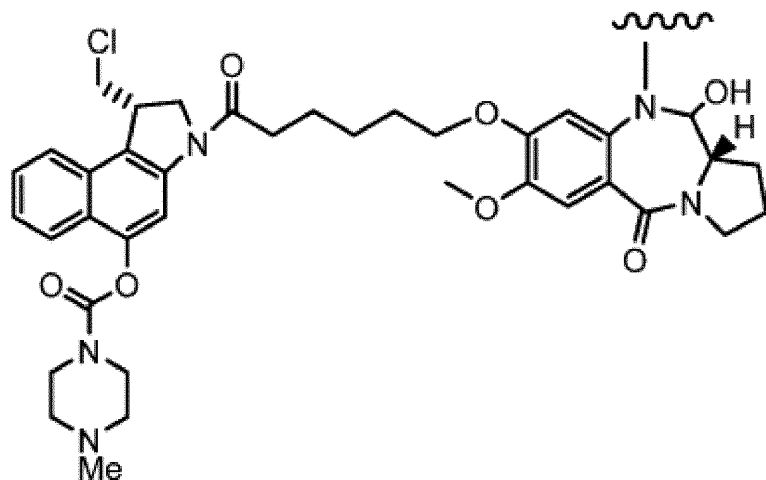
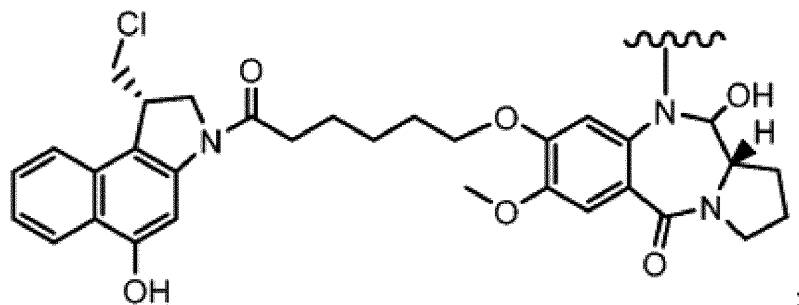
où la ligne ondulée indique le site de liaison à T ;

X¹ et X² sont indépendamment choisis parmi O et NR³, où R³ est choisi parmi H et un groupe alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs F ;

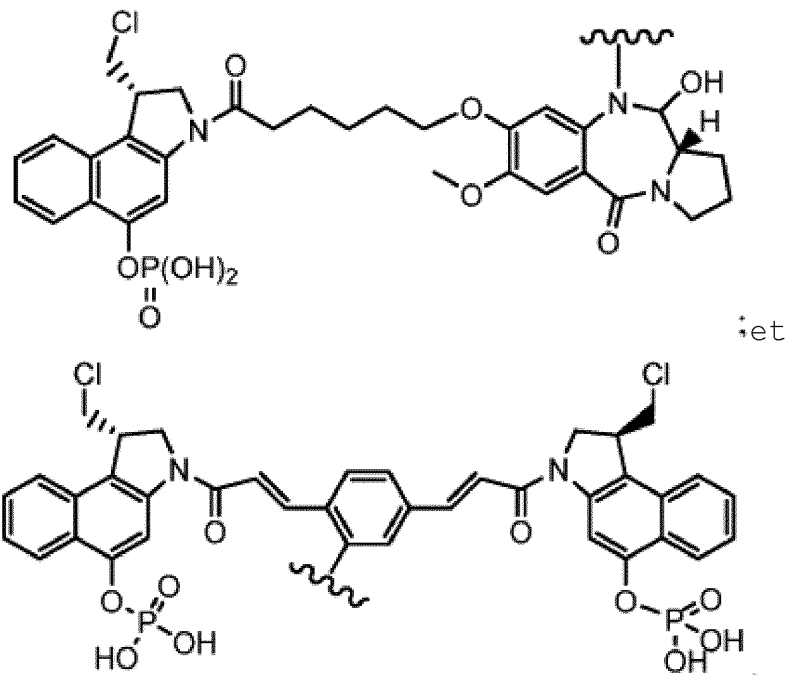
R⁴ représente H, CO₂R ou une liaison à un lieu (L), où R représente un groupe alkyle en C₁ à C₆ ou benzyle ; et

R⁵ représente H ou un groupe alkyle en C₁ à C₆.

10 27. Immunoconjugué selon la revendication 26, dans lequel l'agent cytotoxique a une structure choisie parmi :



15



5

28. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 17 à 27, dans lequel le lieu est clivable par une protéase.

10

29. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 17 à 27, dans lequel le lieu est labile en milieu acide.

15

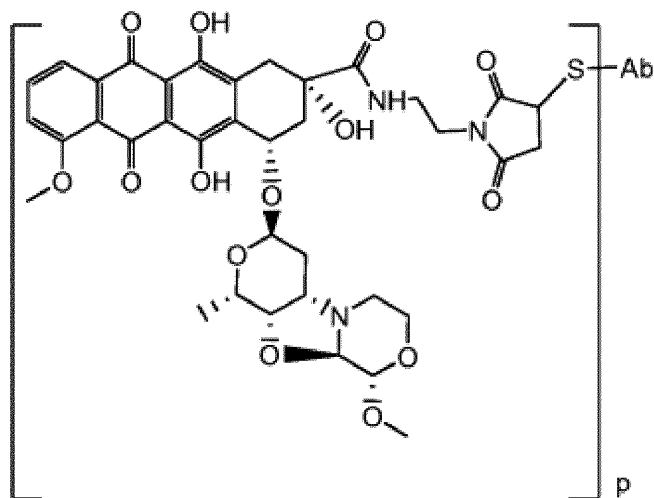
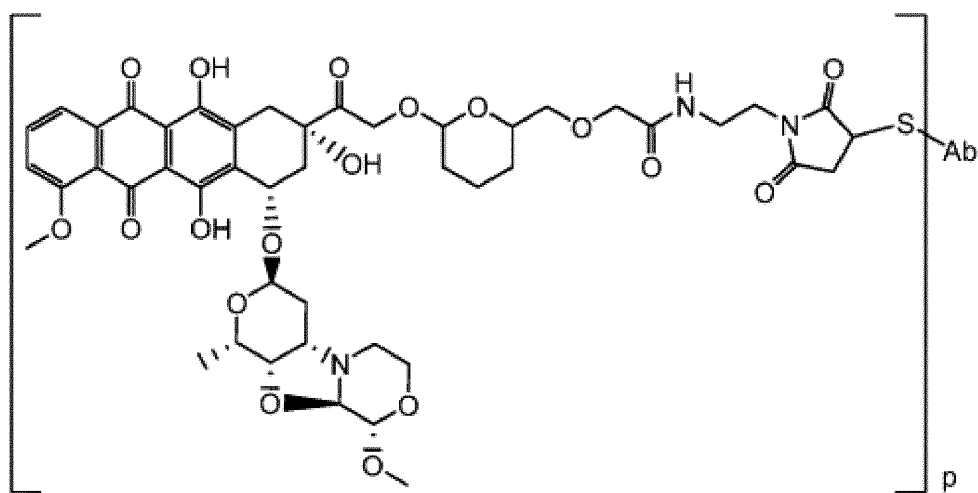
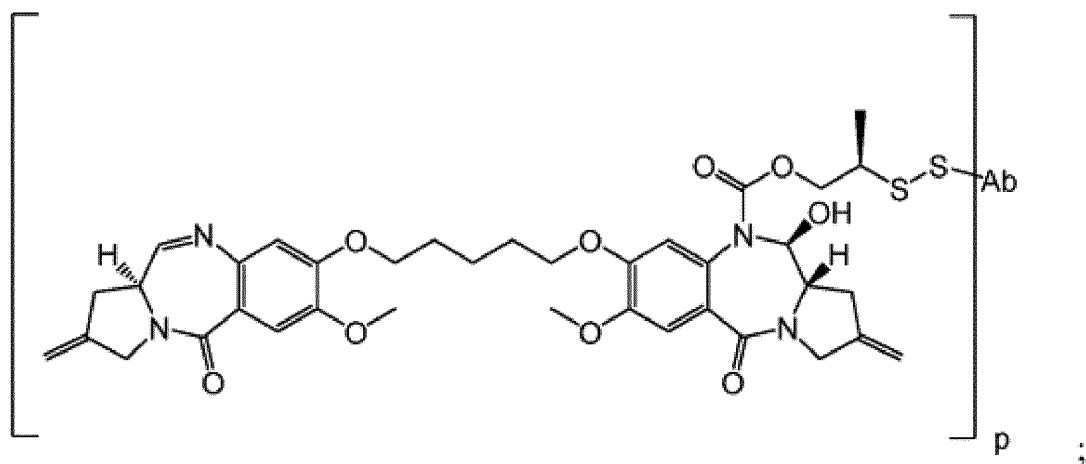
30. Immunoconjugué selon la revendication 29, dans lequel le lieu comprend l'hydrazine.

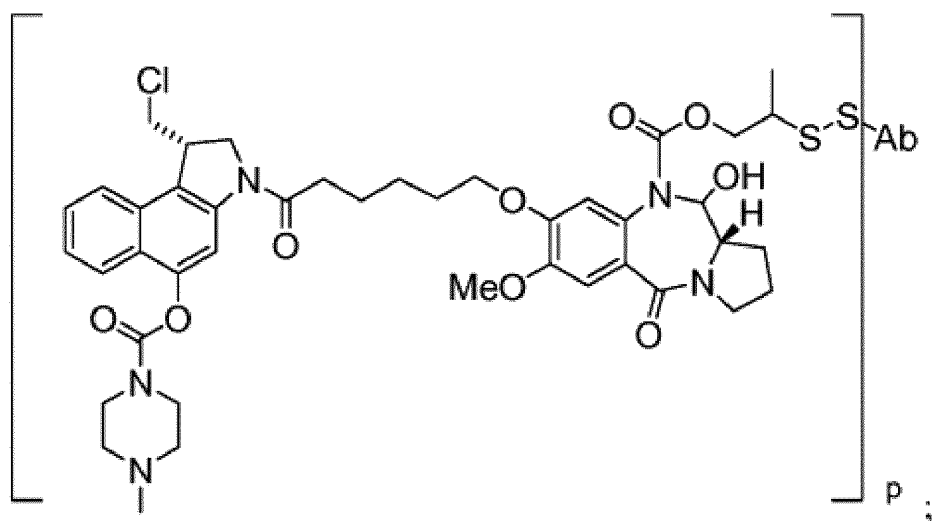
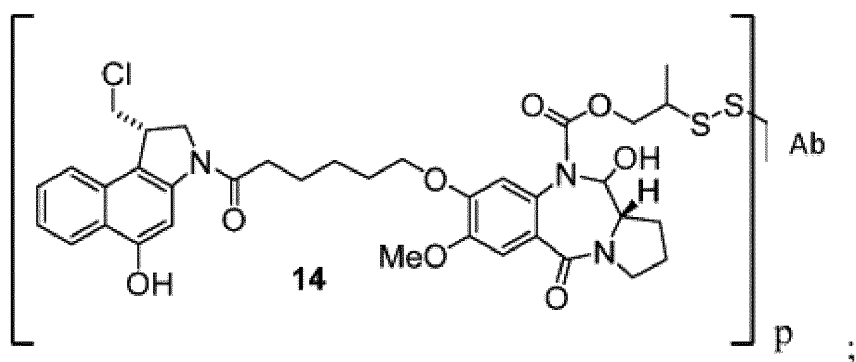
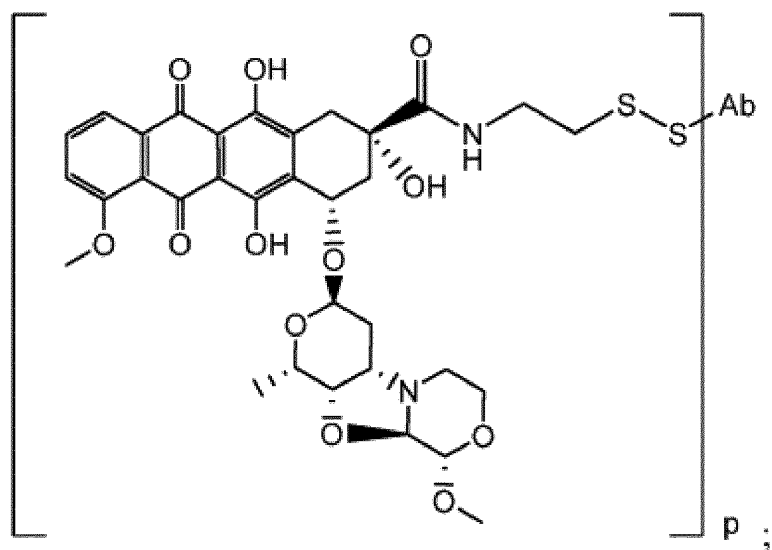
20

31. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 17 à 29, dans lequel le lieu comprend un disulfure.

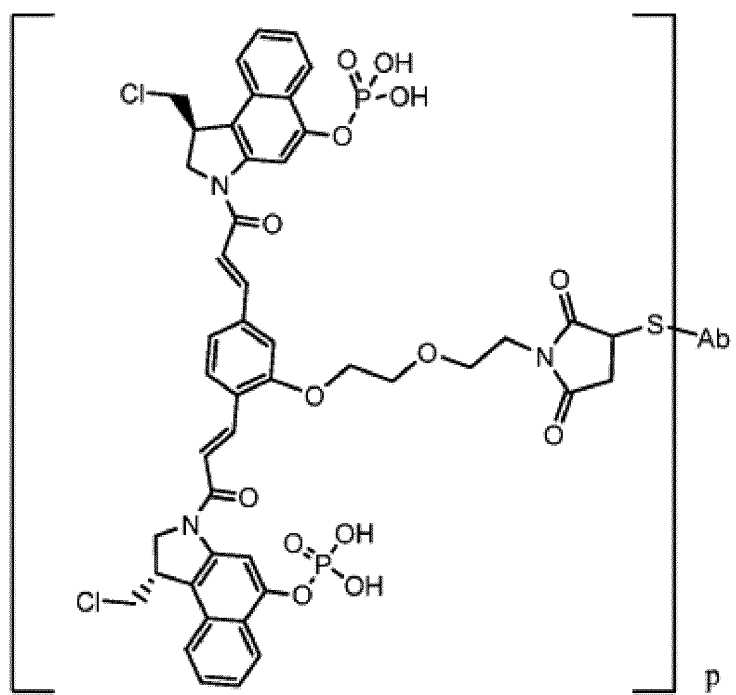
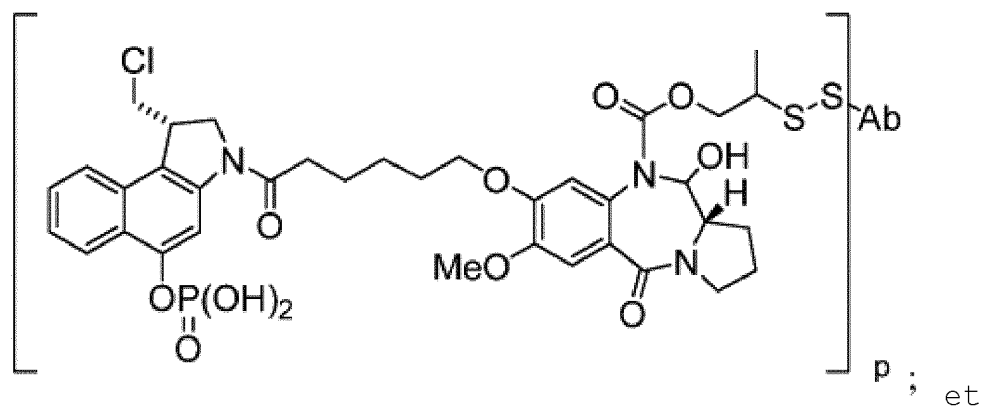
25

32. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 17 à 19 ayant une structure choisie parmi :

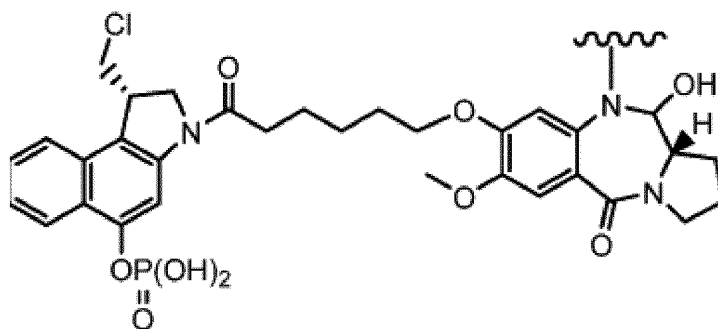




5



- 5 33. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, dans lequel l'agent cytotoxique comprend la structure :



34. Immunoconjugué selon l'une quelconque des revendications 15 à 33 pour une utilisation dans le traitement d'un individu présentant un cancer HER2-positif.

5 35. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 34, dans lequel le cancer HER2-positif est un cancer du sein ou un cancer gastrique.

10 36. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 35, dans lequel le cancer du sein HER2-positif est un cancer du sein de stade précoce.

15 37. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 35, dans lequel le cancer du sein HER2-positif est un cancer du sein métastatique.

20 38. Immunoconjugué pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 34 à 37, dans lequel l'immunoconjugué est destiné à une utilisation en association avec un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires.

25 39. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 38, dans lequel les un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires sont un anticorps ou un immunoconjugué que se lie à HER2.

30 40. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 39, dans lequel les un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires sont (i) un anticorps ou un immunoconjugué que se lie au domaine II de HER2 et/ou (ii) un anticorps ou un immunoconjugué que se lie au domaine IV de HER2.

35 41. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 39, dans lequel les un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires sont

(1) choisis parmi le trastuzumab, le trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) et le pertuzumab ;

(2) le trastuzumab ;

(3) le T-DM1 ;

5 (4) le pertuzumab ; ou

(5) le trastuzumab et le pertuzumab.

42. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 41, dans lequel le cancer HER2-positif est un
10 cancer du sein métastatique, et dans lequel l'agent thérapeutique supplémentaire est le T-DM1.

43. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 41, dans lequel le cancer HER2-positif est un
15 cancer du sein métastatique, et dans lequel l'agent thérapeutique supplémentaire est le trastuzumab, le pertuzumab, et un agent chimiothérapeutique.

44. Immunoconjugué pour une utilisation selon l'une
20 quelconque des revendications 34 à 43, dans lequel le cancer HER2-positif est un cancer récurrent.

45. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 44, dans lequel le cancer récurrent est un
25 cancer localement récurrent.

46. Immunoconjugué pour une utilisation selon l'une
30 quelconque des revendications 34 à 43, dans lequel le cancer HER2-positif est un cancer avancé.

47. Immunoconjugué pour une utilisation selon l'une
quelconque des revendications 34 à 46, dans lequel le cancer HER2-positif est non résécable.

35 48. Immunoconjugué pour une utilisation selon la revendication 34 ou la revendication 35, dans lequel le traitement comprend :

- a) la soumission de l'individu à un traitement néoadjuvant avec l'immunoconjugué,
b) le retrait du cancer par chirurgie définitive ; et
c) la soumission de l'individu à un traitement
5 adjuvant avec l'immunoconjugué.

49. Anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 conjugué à un marqueur, dans lequel le marqueur est éventuellement un émetteur de positrons, dans
10 lequel l'émetteur de positron est éventuellement ⁸⁹Zr.

50. Méthode de détection d'une HER2 humaine dans un échantillon biologique comprenant la mise en contact de l'échantillon biologique avec l'anticorps anti-HER2 selon
15 l'une quelconque des revendications 1 à 11 et 49 dans des conditions permissives pour la liaison de l'anticorps anti-HER2 à une HER2 humaine d'origine naturelle, et la détection de la formation ou non d'un complexe entre l'anticorps anti-HER2 et une HER2 humaine d'origine naturelle dans
20 l'échantillon biologique, dans laquelle l'échantillon biologique est éventuellement un échantillon de cancer du sein ou de cancer gastrique.

51. Anticorps selon la revendication 49 pour une
25 utilisation dans la détection d'un cancer HER2-positif, dans lequel la détection comprend (i) l'administration de l'anticorps à un sujet ayant ou soupçonné d'avoir un cancer HER2-positif, et (ii) la détection de l'anticorps dans le sujet, dans lequel la détection de l'anticorps indique un
30 cancer HER2-positif chez le sujet.