

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40981 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; G01N 33/50; C07K 16/28; A61P 35/02**
- (43) Date de publication : **30.09.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **40981**
- (22) Date de Dépôt : **17.11.2015**
- (30) Données de Priorité : **17.11.2014 US 201462080716 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/061139 17.11.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP 15801637.8
- (72) Inventeur(s) : **THURSTON, Gavin ; SMITH, Eric ; KIRSHNER, Jessica R. ; DAVIS, Samuel ; VARGHESE, Bindu ; LOWY, Israel ; BROWNSTEIN, Carrie**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**

(54) Titre : **PROCÉDÉS POUR LE TRAITEMENT DE TUMEURS À L'AIDE DE CD3xCD20 ANTICORPS BISPÉCIFIQUES**

(57) Abrégé : La présente invention porte sur un procédé (régime posologique) pour administrer un anticorps bispécifique EpCAMxCD3 à un patient humain, comprenant (a) l'administration en continu d'une première dose dudit anticorps pendant une première période de temps; et à la suite (b) l'administration en continu d'une seconde dose dudit anticorps pendant une seconde période de temps, ladite seconde dose dépassant ladite première dose. Les procédés de l'invention (et vraisemblablement le régime posologique de l'invention) sont également appropriés pour traiter les cellules cancéreuses épithéliales positives à l'EpCAM chez un patient humain, ou pour améliorer et/ou empêcher un état médical médié par l'administration en continu d'un anticorps bispécifique EpCAMxCD3 à un sujet humain. La présente invention porte également sur l'utilisation d'un anticorps bispécifique EpCAMxCD3 pour la préparation d'une composition pharmaceutique devant être utilisée dans un procédé tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes. Un ensemble ou une trousse pharmaceutique comprenant la première dose,

la deuxième dose, et l'une quelconque des doses ultérieures sont également partie de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique à utilisé dans une méthode de traitement ou d'amélioration du cancer des cellules B chez un sujet, comprenant l'administration d'un protocole d'augmentation de dose qui réduit l'effet de la cascade d'acytokine, dans lequel le protocole d'augmentation de dose comprend l'administration d'une première dose de l'anticorps pour une première période de temps et l'administration consécutive d'une deuxième dose dudit anticorps pendant une deuxième période de temps, dans lequel ladite deuxième dose dépasse ladite première dose,

dans lequel l'anticorps bispécifique comprend un premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie au CD3 humain, un deuxième domaine de liaison à l'antigène qui se lie au CD20 humain, et un domaine Fc chimérique attaché à chacun des premier et deuxième domaines de liaison à l'antigène, dans lequel le domaine Fc chimérique comprend :

(a) une séquence d'acides aminés de région charnière inférieure IgG2 humaine comprenant du PCPAPPVA (SEQ ID NO : 52) des positions 228 à 236 de la numérotation EU ;

(b) une séquence d'acides aminés de IgG1 humaine ou de région charnière supérieure IgG4 humaine à partir des positions 216 à 227 de la numérotation EU ;

(c) une séquence d'acides aminés du domaine CH2 IgG4 humain des positions 237 à 340 de la numérotation EU ; et

(d) un domaine CH1 IgG1 humain et un domaine CH3 IgG1 humain, ou un domaine CH1 IgG4 humain et un domaine CH3 IgG4 humain ;

dans lequel l'anticorps bispécifique présente une affinité de liaison plus élevée pour le FcγRIIA humain par rapport au FcγRIIB humain, et présente peu ou pas d'affinité de liaison détectable pour le FcγRI humain et le FcγRIII humain, comme mesuré dans un essai de résonance de plasmon de surface.

2. Anticorps bispécifique à utiliser selon la revendication 1, dans lequel le traitement ou l'amélioration du cancer des cellules B comprend :

(i) la suppression de la croissance tumorale chez le sujet, dans laquelle la suppression de la croissance tumorale comprend :

(a) l'inhibition de la croissance des tumeurs,

(b) la diminution de la taille des tumeurs, ou

(c) la diminution du nombre de tumeurs ;

(ii) la médiation de la lyse des lymphocytes B chez le sujet, les lymphocytes B étant des lymphocytes pré-B, des lymphocytes B matures ou des cellules de lymphome non hodgkinien à cellules B ; ou

(iii) le traitement d'un cancer qui est positif pour l'expression de CD20 chez le sujet, le sujet étant sélectionné sur la base d'un cancer résiduel.

3. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel :

(i) le cancer est un lymphome ou une leucémie ; et / ou

(ii) le cancer est choisi dans le groupe constitué de : lymphome folliculaire, leucémie lymphoïde chronique à cellules B, lymphome lymphoblastique à cellules B, lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome de la zone marginale, Lymphome à cellules du manteau, leucémie à tricholeucocytes et lymphome de Burkitt.

4. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la première dose va jusqu'à 1 000 microgrammes.

5. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel :

(i) le sujet est atteint d'une tumeur qui est résistante à, ou qui ne répond pas complètement à (a) une thérapie monospécifique anti-CD20 seule, ou (b) monothérapie au rituximab ; et / ou

(ii) dans lequel le sujet a reçu une thérapie d'anticorps monospécifiques anti-CD20 au moins 1 jour à 1 an avant l'administration de l'anticorps bispécifique.

6. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend :

(a) une séquence d'acides aminés de région de charnière chimérique EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA (SEQ ID NO : 53) ; ou

(b) une séquence d'acides aminés de région de charnière chimérique ESKYGPPCPPCPAPPVA (SEQ ID NO : 54).

7. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel :

(a) le premier domaine de liaison à l'antigène comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID NO : 10 ;

(b) le premier domaine de liaison à l'antigène comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID NO : 18 ;

(c) le deuxième domaine de liaison à l'antigène comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID NO : 2 ;

(d) le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID NO : 10, et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID NO : 18 ;

(e) le deuxième domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD20 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID NO : 2, et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID NO : 18 ;

(f) le premier domaine de liaison à l'antigène (A1) 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), dans lequel

(i) A1-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ;

(ii) A1-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ;

(iii) A1-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ;

(iv) A1-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ;

(v) A1-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; et

(vi) A1-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24 ;

(g) le deuxième domaine de liaison à l'antigène (A2) qui se lie spécifiquement 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), dans lequel

(i) A2-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ;

(ii) A2-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ;

(iii) A2-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ;

(iv) A2-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ;

(v) A2-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; et

(vi) A2-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24 ; ou

(h) le premier domaine de liaison à l'antigène (A1) qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (A1-HCDR1, A1-HCDR2, A1-HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (A1-LCDR1, A1-LCDR2, A1-LCDR3), et dans lequel le deuxième domaine de

liaison à l'antigène (A2) qui se lie spécifiquement au CD20 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (A2-HCDR1, A2-HCDR2 et A2-HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (A2-LCDR1, A2-LCDR2 et A2-LCDR3) ; dans lequel

- (i) A1-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ;
- (ii) A1-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ;
- (iii) A1-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ;
- (iv) A1-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ;
- (v) A1-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ;
- (vi) A1-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24 ;
- (vii) A2-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ;
- (viii) A2-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ;
- (ix) A2-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 8 ;
- (x) A2-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ;
- (xi) A2-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; et
- (xii) A2-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24.

8. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel :

le premier domaine de liaison à l'antigène entre en compétition pour se lier au CD3 humain avec une protéine de liaison à l'antigène de référence, qui comprend :

(a) trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (A1-HCDR1, A1-HCDR2 et A1-HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (A1-LCDR1, A1-LCDR2 et A1-LCDR3), dans lequel (i) A1-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 12 ; (ii) A1-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 14 ; (iii) A1-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 16 ; (iv) A1-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ; (v) A1-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; et (vi) A1-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24 ; ou

(b) une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; ou

le deuxième domaine de liaison à l'antigène entre en compétition pour se lier au CD20 humain avec une protéine de liaison à l'antigène de référence qui comprend :

(c) trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (A2-HCDR1, A2-HCDR2 et A2-HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (A2-LCDR1, A2-LCDR2 et A2-LCDR3), dans lequel (i) A2-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4 ; (ii) A2-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 6 ; (iii) A2-HCDR3 comprend SEQ ID NO : 8 ; (iv) A2-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 20 ; (v) A2-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 22 ; et (vi) A2-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24 ; ou

(d) une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18 ; ou

le premier domaine de liaison à l'antigène entre en compétition pour se lier au CD3 humain avec une protéine de liaison à l'antigène de référence qui comprend (i) une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 10, et (ii) une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18; et le deuxième domaine de liaison à l'antigène entre en compétition pour se lier au CD20 humain avec une protéine de liaison à l'antigène de référence qui comprend (iii) une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 2, et une variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 18.

9. Anticorps bispécifique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel l'anticorps :

(a) se lie aux cellules humaines exprimant le CD3 humain et aux cellules de singe cynomolgus exprimant le cynomolgus CD3 ;

(b) se lie aux cellules T humaines ou aux cellules T cynomolgus ;

(c) se lie aux cellules humaines exprimant le CD20 humain ;

(d) se lie aux cellules B humaines ;

(e) se lie aux cellules T humaines exprimant CD3 avec une valeur CE_{50} comprise entre 1×10^{-12} M et 1×10^{-6} M ;

(f) se lie aux cellules T humaines exprimant CD3 avec une valeur CE_{50} comprise entre 1×10^{-9} M et 1×10^{-8} M ;

(g) se lie aux cellules B humaines exprimant CD20 avec une valeur CE_{50} comprise entre 1×10^{-12} M et 1×10^{-6} M ;

(h) se lie aux cellules B humaines exprimant CD20 avec une valeur CE_{50} comprise entre 1×10^{-9} M et 1×10^{-8} M ; ou

(i) améliore la cytotoxicité induite par les lymphocytes T des lymphocytes B humains qui sont résistants ou réfractaires à la cytotoxicité induite par les anti-CD20.