

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41937 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 47/48; C07K 16/30;  
C07K 16/28; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.12.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **41937**
- (22) Date de Dépôt : **13.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **15.04.2015 WO PCT/EP2015/058206**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/058056 13.04.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome Chuo-ku Tokyo 103-8411 (JP)**
  - **TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH, Freiligrathstrasse 12 55131 Mainz (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **SAHIN, Ugur ; TÜRECI, Özlem ; WALTER, Korden ; KREUZBERG, Maria ; MITNACHT-KRAUS, Rita ; LE GALL, Fabrice ; JACOBS, Stefan**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP16715583.7
- 
- (54) Titre : **CONJUGUÉS DE MÉDICAMENTS COMPRENANT DES ANTICORPS CONTRE LA CLAUDINE 18.2**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des conjugués médicament-anticorps anti-CLDN18.2 qui sont efficaces pour traiter et/ou prévenir des cancers associés à des cellules exprimant CLDN18.2, dont le cancer de l'estomac, le cancer de l'œsophage, le cancer du pancréas, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire, le cancer du côlon, le cancer du foie, le cancer de la tête et du cou et le cancer de la vésicule biliaire et leurs métastases.

REVENDICATIONS

1. Conjugué anticorps-médicament utilisé pour traiter un cancer exprimant CLDN18.2 par administration du conjugué anticorps-médicament à un patient, ledit conjugué anticorps-médicament comprenant un anticorps se liant à CLDN18.2 attaché de manière covalente à au moins une fraction de médicament à base de toxine, dans lequel l'anticorps est choisi dans le groupe constitué de :
  - (a) un anticorps comprenant une chaîne lourde d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 32 ; et une chaîne légère d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 39 ; et
  - (b) un anticorps comprenant une chaîne lourde d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 30 ; et une chaîne légère d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 35, dans lequel l'anticorps est attaché à la fraction de médicament à base de toxine par un lieu clivable par une protéase intracellulaire et, éventuellement, dans lequel la fraction de médicament à base de toxine est un agent cytotoxique ou cytostatique.
2. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 32 ; et une chaîne légère d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 39.
3. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 17 ou 51 ; et une chaîne légère d'anticorps comprenant la séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 24.
4. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps comprend une chaîne lourde d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 30 ; et une chaîne légère d'anticorps comprenant une séquence d'acides aminés représentée par la SEQ ID NO : 35.
5. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la fraction de médicament à base de toxine est un

maytansinoïde ou une auristatine, dans lequel le maytansinoïde est de préférence choisi dans le groupe constitué par DM1 et DM4 et dans lequel l'auristatine est de préférence choisie dans le groupe constitué par la monométhyl auristatine E (MMAE) et la monométhyl auristatine F (MMAF).

6. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le lieu est un lieu clivable par la cathepsine.

7. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le lieu comprend un dipeptide.

8. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon la revendication 7, dans lequel le dipeptide est val-cit ou phe-lys.

9. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, qui comprend en outre l'administration d'une chirurgie, d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie.

10. Conjugué anticorps-médicament pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le cancer est un adénocarcinome, en particulier un adénocarcinome avancé.

11. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel le cancer est choisi dans le groupe constitué du cancer gastrique, du cancer de l'œsophage, du cancer du pancréas, du cancer du poumon tel que le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), du cancer du sein, du cancer de l'ovaire, du cancer du côlon, du cancer hépatique, du cancer de la tête et du cou, du cancer de la vésicule biliaire et de ses métastases, d'une tumeur de Krukenberg, de métastases péritonéales et/ou de métastases des ganglions lymphatiques.

12. Conjugué anticorps-médicament pour une utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, dans lequel le cancer est choisi dans le groupe constitué par le cancer de l'estomac, le cancer de l'œsophage, en particulier de l'œsophage inférieur, le cancer de la jonction œsogastrique et le cancer gastro-œsophagien.