

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41987 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; G01N 33/68; G01N 33/574**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **41987**
- (22) Date de Dépôt : **27.04.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.04.2015 EP 15305642**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/059338 27.04.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Pierre Fabre Médicament, 45, Place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **JOUHANNEAUD, Alexandra**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16722812.1**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-IGF-1R ET SON UTILISATION POUR LE DIAGNOSTIC DU CANCER**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps contre IGF-1R (récepteur du facteur de croissance 1 proche de l'insuline) caractérisés par des séquences CDR, destinés à être utilisés dans des procédés de détection de cellules tumorales exprimant IGF-1R.

EP 16722812.1  
RE B73767EP D34866

## REVENDICATIONS

1. Anticorps anti-IGF-1R, ou fragment de celui-ci  
5 se liant à un antigène, caractérisé en ce qu'il  
comprend :

i) une chaîne lourde avec une CDR-H1 ayant la  
séquence de la SEQ ID NO : 1, une CDR-H2 ayant la  
séquence de la SEQ ID NO : 2, et une CDR-H3 ayant la  
10 séquence de la SEQ ID NO : 3 ; et

ii) une chaîne légère ayant une CDR-L1 ayant la  
séquence de la SEQ ID NO : 4, une CDR-L2 ayant la  
séquence de la SEQ ID NO : 5, et une CDR-L3 ayant la  
séquence de la SEQ ID NO : 6.

15

2. Anticorps anti-IGF-1R selon la revendication 1,  
caractérisé en ce qu'il comprend un domaine variable de  
chaîne lourde ayant la séquence de la SEQ ID NO : 7, et  
un domaine variable de chaîne légère ayant la séquence  
20 de la SEQ ID NO : 8.

3. Anticorps anti-IGF-1R, ou fragment de celui-ci  
se liant à un antigène, caractérisé en ce qu'il est  
sécrété par l'hybridome déposé au CNCM, Institut  
25 Pasteur, Paris, le 17 septembre 2014, sous le numéro I-  
4894.

4. Utilisation *in vitro* ou *ex vivo* d'un anticorps  
anti-IGF-1R, ou d'un fragment de celui-ci se liant à un  
30 antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3,  
pour la détection de cellules tumorales exprimant IGF-  
1R ou pour déterminer le niveau d'expression de cellules  
tumorales exprimant IGF-1R.

5. Utilisation *in vitro* ou *ex vivo* d'un anticorps anti-IGF-1R, ou d'un fragment de celui-ci se liant à un antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour diagnostiquer une tumeur exprimant IGF-1R.

5

6. Procédé pour détecter *in vitro* ou *ex vivo* la présence et/ou l'emplacement de cellules tumorales exprimant IGF-1R chez un sujet, ledit procédé comprenant les étapes de :

10 (a) mise en contact d'un échantillon biologique provenant dudit sujet avec l'anticorps anti-IGF-1R, ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3 ; et

15 (b) détection de la liaison dudit anticorps anti-IGF-1R, ou fragment de celui-ci se liant à un antigène, avec ledit échantillon biologique.

7. Procédé pour détecter *in vitro* ou *ex vivo* le pourcentage de cellules tumorales exprimant IGF-1R chez un sujet, ledit procédé comprenant les étapes de :

20 (a) mise en contact d'un échantillon biologique provenant dudit sujet avec l'anticorps anti-IGF-1R, ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3 ; et

25 (b) quantification du pourcentage de cellules exprimant IGF-1R dans l'échantillon biologique.

8. Procédé pour détecter *in vitro* ou *ex vivo* le niveau d'expression d'IGF-1R dans des cellules tumorales chez un sujet, ledit procédé comprenant les étapes de :

30 (a) mise en contact d'un échantillon biologique provenant dudit sujet avec l'anticorps anti-IGF-1R, ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3 ; et

(b) quantification du niveau de liaison dudit anticorps anti-IGF-1R, ou fragment de celui-ci se liant à un antigène, à IGF-1R dans ledit échantillon biologique.

5

9. Procédé pour détecter *in vitro* ou *ex vivo* la numération d'IGF-1R de cellules tumorales ou d'une tumeur chez un sujet, ledit procédé comprenant les étapes de :

10 (a) mise en contact d'un échantillon biologique provenant dudit sujet avec l'anticorps anti-IGF-1R, ou le fragment de celui-ci se liant à un antigène, de l'une quelconque des revendications 1 à 3 ;

15 (b) quantification par tri cellulaire activé par fluorescence (FACS) ou immunohistochimie (IHC) du niveau de liaison dudit anticorps anti-IGF-1R, ou fragment de celui-ci se liant à un antigène, à IGF-1R dans ledit échantillon biologique ; et

20 (c) numération des cellules tumorales ou de la tumeur par comparaison du niveau quantifié obtenu dans l'étape (b) avec une échelle appropriée sur la base de deux paramètres qui sont l'intensité de la coloration et le pourcentage de cellules positives.

25 10. Procédé pour déterminer si un trouble oncogénique est sensible à un traitement par un médicament anticorps dirigé contre IGF-1R, ledit procédé comprenant les étapes de :

30 (a) détermination *in vitro* ou *ex vivo* du statut d'IGF-1R de cellules tumorales ou d'une tumeur d'un sujet conformément au procédé de la revendication 9, et

(b) détermination que, si le statut d'IGF-1R des cellules tumorales ou de la tumeur est IGF-1R(+), le trouble oncogénique est sensible à un traitement par un médicament anticorps dirigé contre IGF-1R.

35

11. Procédé pour déterminer *in vitro* ou *ex vivo* l'efficacité d'un régime thérapeutique conçu pour atténuer un cancer exprimant IGF-1R chez un sujet souffrant dudit trouble, ledit procédé comprenant les étapes de :

(a) détermination d'un premier niveau d'expression d'IGF-1R conformément à la revendication 8 dans un premier échantillon biologique, ledit premier échantillon biologique correspondant à un premier point de temps dudit traitement ;

(b) détermination d'un deuxième niveau d'expression d'IGF-1R conformément à la revendication 8 dans un deuxième échantillon biologique, ledit deuxième échantillon biologique correspondant à un deuxième point de temps ultérieur dudit traitement ;

(c) calcul du rapport dudit premier niveau d'expression obtenu dans l'étape (a) audit deuxième niveau d'expression obtenu dans l'étape (b) ; et

(d) détermination que l'efficacité dudit régime thérapeutique est élevée quand le rapport de l'étape (c) est supérieur à 1 ; ou détermination que l'efficacité dudit régime thérapeutique est faible quand le rapport de l'étape (c) est inférieur ou égal à 1.

25

12. Procédé pour sélectionner un patient cancéreux sensé tirer bénéfice ou non de l'administration d'une quantité thérapeutique d'un médicament anticorps dirigé contre IGF-1R, ledit procédé comprenant les étapes de :

(a) détermination du niveau d'expression d'IGF-1R conformément au procédé de la revendication 8 ;

(b) comparaison du niveau d'expression de l'étape (a) précédente avec un niveau d'expression de référence ; et

30

(c) sélection du patient comme étant sensé tirer  
bénéfice d'un traitement avec un médicament anticorps  
dirigé contre IGF-1R, si le rapport du niveau  
d'expression obtenu en (a) au niveau d'expression de  
5 référence est supérieur à 1 ; ou

(d) sélection du patient comme n'étant pas sensé  
tirer bénéfice d'un traitement avec un médicament  
anticorps dirigé contre IGF-1R, si le rapport du niveau  
d'expression obtenu en (a) au niveau d'expression de  
10 référence est inférieur ou égal à 1.

13. Trousse pour la détection de cellules tumorales  
exprimant IGF-1R chez un patient, caractérisée en ce que  
ladite trousse comprend au moins l'anticorps anti-IGF-  
15 1R, ou un fragment de celui-ci se liant à un antigène,  
de l'une quelconque des revendications 1 à 3.