

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 42428 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28; A61K 39/395**

(43) Date de publication :  
**31.10.2023**

---

(21) N° Dépôt :  
**42428**

(22) Date de Dépôt :  
**16.06.2016**

(30) Données de Priorité :  
**16.06.2015 US 201562180459 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2016/037879 16.06.2016**

(71) Demandeur(s) :  
**F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**SCHEER, Justin ; SPIESS, Christoph ; JUNTTILA, Teemu, T. ; HOTZEL, Isidro ; LI, Ji ; DICARA, Danielle ; ELLERMAN, Diego ; CARTER, Paul**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP16733812.8**

---

(54) Titre : **ANTICORPS HUMANISÉS ET À MATURATION D'AFFINITÉ DIRIGÉS CONTRE FCRH5 ET MÉTHODES D'UTILISATION**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps anti-FcRH5, notamment des anticorps anti-FcRH5 comprenant un domaine de liaison FcRH5 et un domaine de liaison CD3 (par exemple, des anticorps bispécifiques dépendant des lymphocytes T (TDB) dirigés contre FcRH5), et des méthodes d'utilisation de ceux-ci.

ANTICORPS HUMANISÉS ET À MATURATION D’AFFINITÉ DIRIGÉS CONTRE  
FCRH5 ET MÉTHODES D’UTILISATION

**Revendications**

1. Anticorps anti-récepteur homologue 5 de Fc (FcRH5) ou fragment d’anticorps se liant à  
5 FcRH5 de celui-ci, dans lequel l’anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d’anticorps se liant à  
FcRH5 de celui-ci comprend un domaine de liaison comprenant :
- (a) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 104 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 105 ;
  - (b) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 106 et  
10 un domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 107 ;
  - (c) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 84 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 85 ;
  - (d) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 86 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 87 ;
  - 15 (e) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 88 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 89 ;
  - (f) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 90 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 91 ;
  - (g) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 92 et un  
20 domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 93 ;
  - (h) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 96 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 97 ;
  - (i) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 98 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 99 ; ou
  - 25 (j) un domaine VH comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 100 et un  
domaine VL comprenant une séquence d’acides aminés de SEQ ID NO : 101.
2. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d’anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la  
revendication 1, dans lequel l’anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d’anticorps se liant à FcRH5  
de celui-ci se lie à un épitope dans le domaine 9 homologue aux Ig de FcRH5.
- 30 3. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d’anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la  
revendication 2, dans lequel l’épitope comprend une partie des acides aminés 745 à 850 de la

SEQ ID NO : 114.

4. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci comprend une mutation du site d'aglycosylation.
- 5 5. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 4, dans lequel la mutation du site d'aglycosylation est une mutation de substitution au niveau du résidu d'acide aminé N297, D265 et/ou P329 selon la numérotation EU.
- 10 6. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 4 ou 5, dans lequel la mutation du site d'aglycosylation est une mutation de substitution choisie dans le groupe constitué par N297G, N297A, D265A et P329G.
7. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 6, dans lequel la mutation de substitution est une mutation de substitution N297G.
- 15 8. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 est un anticorps monoclonal, humanisé ou chimérique.
9. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 8, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 est un anticorps humanisé.
- 20 10. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 est un anticorps pleine longueur.
11. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci est un anticorps multispécifique.
- 25 12. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 11, dans lequel l'anticorps multispécifique est un anticorps bispécifique qui comprend un second domaine de liaison qui se lie au cluster de différenciation 3 (CD3).
13. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la

revendication 12, dans lequel le second domaine de liaison comprend les six HVR suivantes :

- (a) une HVR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 115 ;
- (b) une HVR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 116 ;
- (c) une HVR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 117 ;
- 5 (d) une HVR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 118 ;
- (e) une HVR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 119 ; et
- (f) une HVR-L3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 120 ; ou

dans lequel le second domaine de liaison comprend les six HVR suivantes :

- (a) une HVR-H1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 115 ;
- 10 (b) une HVR-H2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 116 ;
- (c) une HVR-H3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 121 ;
- (d) une HVR-L1 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 118 ;
- (e) une HVR-L2 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 119 ; et
- (f) une HVR-L3 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 123.

15 14. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 12, dans lequel le second domaine de liaison comprend :

- (a) un domaine VH comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 133 et
- (b) un domaine VL comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 134.

20 15. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 12, dans lequel le second domaine de liaison comprend :

- (a) un domaine VH comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 137 et
- (b) un domaine VL comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 138.

16. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 12, dans lequel le second domaine de liaison comprend :

- 25 (a) un domaine VH comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 153 et
- (b) un domaine VL comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 154.

17. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 12, dans lequel le second domaine de liaison comprend :

- 30 (a) un domaine VH comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 172 et
- (b) un domaine VL comprenant une séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 173.

18. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une

quelconque des revendications 1 à 9 et 11 à 17, dans lequel le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 est choisi dans le groupe constitué par les fragments bis-Fab, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv et (Fab')<sub>2</sub>.

19. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une  
5 quelconque des revendications 12 à 17, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci comprend un ou plusieurs domaines constants de chaîne lourde, et dans lequel le ou les domaines constants de chaîne lourde sont choisis parmi un premier domaine CH2 (CH2<sub>1</sub>), un premier domaine CH3 (CH3<sub>1</sub>), un second domaine CH2 (CH2<sub>2</sub>) et un second domaine CH3 (CH3<sub>2</sub>).

10 20. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 19, dans lequel au moins l'un du ou des domaines constants de chaîne lourde est apparié avec un autre domaine constant de chaîne lourde.

21. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 20, dans lequel le CH3<sub>1</sub> et le CH3<sub>2</sub> comprennent chacun une protubérance (P<sub>1</sub>)  
15 ou une cavité (C<sub>1</sub>), et dans lequel la P<sub>1</sub> ou la C<sub>1</sub> dans le CH3<sub>1</sub> est respectivement positionnable dans la C<sub>1</sub> ou la P<sub>1</sub>, dans le CH3<sub>2</sub>.

22. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 21, dans lequel le CH3<sub>1</sub> et le CH3<sub>2</sub> se rencontrent à une interface entre la P<sub>1</sub> et la C<sub>1</sub>.

20 23. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon la revendication 21 ou 22, dans lequel P<sub>1</sub> comprend une mutation de substitution T366W selon la numérotation EU.

24. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une  
25 quelconque des revendications 21 à 23, dans lequel C<sub>1</sub> comprend les mutations de substitution T366S, L368A et Y407V selon la numérotation EU.

25. Acide nucléique isolé ou acides nucléiques isolés codant pour l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 selon l'une quelconque des revendications 1 à 24.

26. Vecteur ou vecteurs comprenant le ou les acides nucléiques isolés selon la revendication 25.

27. Immunoconjugué comprenant l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 et un agent cytotoxique.

28. Composition comprenant l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, comprenant en outre un  
5 excipient ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

29. Composition selon la revendication 28, dans laquelle la composition comprend en outre un antagoniste de liaison à l'axe PD-1 ou un agent thérapeutique supplémentaire.

30. Composition selon la revendication 29, dans laquelle l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est choisi dans le groupe constitué par un antagoniste de liaison à PD-L1, un antagoniste de  
10 liaison à PD-1 et un antagoniste de liaison à PD-L2.

31. Composition selon la revendication 30, dans laquelle l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-L1, éventuellement dans laquelle l'antagoniste de liaison à PD-L1 est choisi dans le groupe constitué par MPDL3280A (atézolizumab), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumab) et MSB0010718C (avélumab), éventuellement dans laquelle  
15 l'antagoniste de liaison à PD-L1 est MPDL3280A (atézolizumab).

32. Composition selon la revendication 30, dans laquelle l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-1, éventuellement dans laquelle l'antagoniste de liaison à PD-1 est choisi dans le groupe constitué par MDX 1106 (nivolumab), MK-3475 (pembrolizumab), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 et REGN2810.

20 33. Composition selon la revendication 30, dans laquelle l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-L2, éventuellement dans laquelle l'antagoniste de liaison à PD-L2 est un anticorps ou une immunoadhésine.

34. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 pour une utilisation dans le traitement ou le  
25 ralentissement de la progression d'un cancer FcRH5 positif chez un patient en ayant besoin.

35. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 pour une utilisation dans l'amélioration de la fonction immune chez un patient ayant un cancer FcRH5 positif.

36. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 34 ou 35, dans lequel le cancer FcRH5 positif est un cancer à cellules B.

37. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 34 à 36, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci est destiné à être administré au sujet à une dose d'environ 0,01 mg/kg/semaine à environ 50 mg/kg/semaine.

38. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 34 à 37, dans lequel l'anticorps anti-FcRH5 ou le fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci est destiné à être administré au sujet avec un antagoniste de liaison à l'axe PD-1 et/ou un agent thérapeutique supplémentaire.

39. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 38, dans lequel l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 et/ou l'agent thérapeutique supplémentaire est destiné à être administré avant, simultanément avec, ou après l'administration de l'anticorps anti-FcRH5 ou du fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci.

40. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 38 ou 39, dans lequel l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est choisi dans le groupe constitué par un antagoniste de liaison à PD-L1, un antagoniste de liaison à PD-1 et un antagoniste de liaison à PD-L2.

41. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 40, dans lequel l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-L1, éventuellement dans lequel l'antagoniste de liaison à PD-L1 est choisi dans le groupe constitué par MPDL3280A (atézolizumab), MDX-1105, MEDI4736 (durvalumab) et MSB0010718C (avélumab), éventuellement dans lequel l'antagoniste de liaison à PD-L1 est MPDL3280A (atézolizumab).

42. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 40, dans lequel l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-1, éventuellement dans lequel l'antagoniste de liaison à PD-1 est choisi dans le groupe constitué par MDX 1106 (nivolumab), MK-3475 (pembrolizumab),

MEDI-0680 (AMP-514), PDR001 et REGN2810.

43. Anticorps anti-FcRH5 ou fragment d'anticorps se liant à FcRH5 de celui-ci pour une utilisation selon la revendication 40, dans lequel l'antagoniste de liaison à l'axe PD-1 est un antagoniste de liaison à PD-L2, éventuellement dans lequel l'antagoniste de liaison à PD-L2 est un anticorps ou une immunoadhésine.
- 5