

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42523 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/30; C07K 16/28; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.03.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **42523**
- (22) Date de Dépôt : **29.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **31.07.2015 US 201562199823 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/044732 29.07.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591-6707 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **THURSTON, Gavin ; SMITH, Eric ; KIRSHNER, Jessica R. ; RAFIQUE, Ashique ; CRAWFORD, Alison ; HABER, Lauric ; DUDGEON, Drew**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16748023.5**
-
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-PSMA, MOLÉCULES LIANT L'ANTIGÈNE BISPÉCIFIQUES QUI SE LIENT À PSMA ET À CD3 ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps qui se lient à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA), des anticorps bispécifiques qui se lient à PSMA et à CD3, et des procédés pour les utiliser. Selon certains modes de réalisation, les anticorps de l'invention se lient au PSMA humain avec une affinité élevée et se lient à CD3 pour induire la prolifération de cellules T humaines. L'invention comprend des anticorps qui se lient à PSMA et à CD3 et induisent l'élimination à médiation par les cellules T de cellules tumorales exprimant le PSMA. Selon certains modes de réalisation, la présente invention concerne des molécules liant l'antigène bispécifiques comprenant un premier domaine liant l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain, et une seconde molécule liant l'antigène qui se lie spécifiquement au PSMA humain. Dans certains modes de réalisation, les molécules liant l'antigène bispécifiques selon la présente invention sont capables d'inhiber la croissance de tumeurs de la prostate exprimant le PSMA. Les anticorps et les molécules liant l'antigène bispécifiques de l'invention sont utiles pour le traitement de

maladies et de troubles dans lesquels une réponse immunitaire ciblée positivement régulée ou induite est souhaitée et/ou thérapeutiquement bénéfique. Par exemple, les anticorps de l'invention sont utiles pour le traitement de divers cancers.

REVENDICATIONS

1. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène comprenant un premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain, et un deuxième domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au PSMA humain, dans laquelle le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1514, ou SEQ ID NO : 1618, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1386, et dans laquelle le deuxième domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au PSMA humain comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 66, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1386.
2. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon la revendication 1, dans laquelle le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1514.
3. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon la revendication 1, dans laquelle le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 1618.
4. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle :
 - (i) le deuxième domaine de liaison à l'antigène se lie aux cellules humaines exprimant le PSMA humain et aux cellules de singe cynomolgus exprimant le PSMA cynomolgus ;
 - (ii) la molécule de liaison à l'antigène inhibe la croissance tumorale chez des souris immunodéprimées portant des xénogreffes de cancer de la prostate humain ;
 - (iii) la molécule de liaison à l'antigène inhibe la croissance tumorale chez des souris immunocompétentes portant des xénogreffes de cancer de la prostate humain ;
 - (iv) la molécule de liaison à l'antigène supprime la croissance tumorale des tumeurs établies chez des souris immunodéprimées portant des xénogreffes de cancer de la prostate humain ; ou

(v) la molécule de liaison à l'antigène réduit la croissance tumorale des tumeurs établies chez des souris immunocompétentes portant des xénogreffes de cancer de la prostate humain.

5. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle :

(i) la molécule de liaison à l'antigène induit la destruction des cellules tumorales médiée par les lymphocytes T avec une valeur EC_{50} inférieure à environ 1,3 nM, telle que mesurée dans un essai *in vitro* de destruction des cellules tumorales médiée par les lymphocytes T ; et/ou

(ii) le deuxième domaine de liaison à l'antigène se lie spécifiquement au PSMA humain avec une valeur K_D inférieure à environ 80 nM, telle que mesurée dans un essai *in vitro* de liaison par résonance plasmonique de surface ; et/ou

(iii) le deuxième domaine de liaison à l'antigène se lie spécifiquement à chacun des PSMA humains avec une valeur K_D inférieure à environ 5 nM, inférieure à environ 2 nM, inférieure à environ 1 nM, inférieure à environ 800 pM, ou inférieure à environ 600 pM, tel que mesuré dans un essai *in vitro* de liaison par résonance plasmonique de surface.

6. Molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, qui est un anticorps bispécifique ou un fragment bispécifique de liaison à l'antigène de celui-ci.

7. Composition pharmaceutique comprenant la molécule bispécifique de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un cancer chez un sujet.

9. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, dans laquelle le cancer est choisi dans le groupe constitué par le cancer de la prostate, le cancer du rein, le cancer de la vessie, le cancer colorectal et le cancer gastrique.

10. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, dans laquelle le cancer est un cancer de la prostate, éventuellement un cancer de la prostate résistant à la castration.