

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42935 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61P 35/00; C07K 16/30; C07K 16/28**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **42935**
- (22) Date de Dépôt : **23.09.2016**
- (30) Données de Priorité : **23.09.2015 US 201562222605 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/053525 23.09.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591-6707 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **MACDONALD, Douglas ; SMITH, Eric ; BABB, Robert ; CHEN, Gang ; HABER, Lauric**
- (74) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16781236.1**
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ANTI-CD3 OPTIMISÉS ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps qui se lient à CD3 avec peu ou pas d'affinité de liaison détectable et leurs procédés d'utilisation. Selon certains modes de réalisation, les anticorps de l'invention se lient au CD3 humain avec une faible affinité et induisent la prolifération de lymphocytes T humains, et par conséquent induisent la destruction, à travers les lymphocytes T, de cellules tumorales avec une grande efficacité. Selon certains modes de réalisation, la présente invention concerne des molécules de liaison à l'antigène bispécifique comprenant un premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain avec peu ou pas d'affinité de liaison détectable dans un essai in vitro, et une seconde molécule de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à un antigène associé à une tumeur chez l'homme. Dans certains modes de réalisation, les molécules de liaison à l'antigène bispécifique selon la présente invention sont capables d'inhiber la croissance de tumeurs exprimant l'antigène cible, par exemple PSMA. Les anticorps et les molécules de liaison à l'antigène bispécifique 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 ou d'autres maladies où l'immunothérapie, c'est-à-dire. l'immunomodulation de cellule effectrice est garantie.

### REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser dans le traitement d'un cancer chez un sujet, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend un premier bras de liaison à l'antigène qui présente une liaison faible à indétectable au CD3 humain et au CD3 de cynomolgus, et un deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie à un antigène associé à une tumeur, dans lequel chacun du premier bras de liaison à l'antigène et du deuxième bras de liaison à l'antigène comprend une chaîne lourde et une chaîne légère, dans lequel la chaîne légère est commune à la fois au premier bras de liaison à l'antigène et au deuxième bras de liaison à l'antigène, et dans lequel la chaîne lourde du premier bras de liaison à l'antigène comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant les régions déterminant la complémentarité HCDR1, HCDR2 et HCDR3 comprenant les séquences d'acides aminés, respectivement, des SEQ ID NO : 36, 38 et 40 ou des SEQ ID NO : 140, 142 et 144.
2. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps bispécifique présente une activation des lymphocytes T *in vitro*.
3. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'antigène associé à une tumeur est exprimé sur une cellule tumorale humaine.
4. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps bispécifique induit la destruction des cellules tumorales à médiation par les cellules T avec une valeur EC<sub>50</sub> inférieure à environ 1,3 nM, telle que mesurée dans un test de destruction de cellules tumorales à médiation par les cellules T *in vitro*.
5. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la cellule tumorale cible exprime un antigène associé à une tumeur choisi dans le groupe constitué par AFP, ALK, protéines BAGE, BIRC5 (survivine), BIRC7,  $\beta$ -caténine, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9, anhydrase carbonique IX, caspase-8, CALR, CCR5, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, cycline-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, protéines GAGE (*par exemple*, GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, glypican-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-

ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, protéines MAGE (*par exemple*, MAGE-1, -2, -3, -4, -6 et -12), MART-1, mésothéline, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16 (CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA (FOLH1), protéines RAGE, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF- $\beta$ , TMPRSS2, antigène Thompson-nouvelle (Tn), TRP-1, TRP-2, tyrosinase, et uroplakine-3.

6. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la chaîne légère comprend une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant des régions déterminant la complémentarité LCDR1, LCDR2 et LCDR3 comprenant les séquences d'acides aminés, respectivement, des SEQ ID NO : 164, 166 et 168.

7. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 6, dans lequel la LCVR comprend la séquence d'acides aminés des SEQ ID NO : 162.

8. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la chaîne légère est une chaîne légère apparentée de la chaîne lourde du deuxième bras de liaison à l'antigène qui se lie à un antigène associé à une tumeur.

9. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 6, dans lequel le premier bras de liaison à l'antigène comprend les régions déterminant la complémentarité HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 et LCDR3 comprenant les séquences d'acides aminés, respectivement, des SEQ ID NO : 36, 38, 40, 164, 166 et 168.

10. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 6, dans lequel le premier bras de liaison à l'antigène comprend les régions déterminant la complémentarité HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 et LCDR3 comprenant les séquences d'acides aminés, respectivement, des SEQ ID NO : 140, 142, 144, 164, 166 et 168.

11. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une paire de séquences d'acides aminés HCVR et LCVR (HCVR/LCVR) comprenant les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 34/162.
12. Anticorps bispécifique cytotoxique à utiliser selon la revendication 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une paire de séquences d'acides aminés HCVR et LCVR (HCVR/LCVR) comprenant les séquences d'acides aminés des SEQ ID NO : 138/162.
13. Composition pharmaceutique comprenant (i) l'anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, et (ii) un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 à utiliser dans un procédé de traitement d'un cancer chez un sujet, le procédé comprenant l'administration au sujet de la composition pharmaceutique.
15. Composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 14, dans laquelle le cancer est choisi dans le groupe constitué par : un cancer du pancréas, un mélanome, un glioblastome, un cancer de la tête et du cou, un cancer de la prostate, des gliomes malins, un ostéosarcome, un cancer colorectal, un cancer gastrique, un mésothéliome malin, un myélome multiple, un cancer de l'ovaire, un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du poumon non à petites cellules, un sarcome synovial, un cancer de la thyroïde, un cancer du sein, un mélanomagliome, un cancer du sein, un carcinome épidermoïde, un cancer de l'œsophage, un carcinome rénal à cellules claires, un carcinome de cellule rénale chromophile, un oncocytome rénal, un carcinome rénal à cellules transitionnelles, un carcinome urothélial, un adénocarcinome, ou un carcinome à petites cellules, éventuellement dans lequel le sujet est atteint d'une tumeur qui est résistante ou incomplètement réactive à une thérapie monospécifique seule.