ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 43028 B1

(51) Cl. internationale :
C07K 16/28

(43) Date de publication :
30.09.2021

---

(21) N° Dépôt :
43028

(22) Date de Dépôt :
29.09.2016

(30) Données de Priorité :
02.10.2015 EP 15188036

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2016/073192 29.09.2016

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

(72) Inventeur(s) :
FISCHER, Jens ; KLEIN, Christian ; SEEBER, Stefan ; LEVITSKI, Viktor ; LIFKE, Valeria ; WUENSCHE, Ildiko ; ZWICK, Adrian ; CODARRI-DEAK, Laura ; FERTIG, Georg ; PERRO, Mario ; UMAÑA, Pablo ; REGULA, Joerg Thomas ; SCHLOTHAUER, Tilman

(74) Mandataire :
SABA & CO., TMP

(86) N° de dépot auprès de l'organisme de validation: 16777648.3

---

(54) Titre : **ANTICORPS BISPÉCIFIQUES POUR PD1 ET TIM3**

(57) Abrégé : L'invention concerne des anticorps bispécifiques comprenant un premier site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à PD1 et un second site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à TIM3, en particulier des anticorps bispécifiques, l'anticorps bispécifique se liant à TIM3 avec une affinité de liaison inférieure par rapport à la liaison à PD1. L'invention concerne également des procédés de production de ces molécules et des procédés d'utilisation associés.

ANTICORPS BISPÉCIFIQUES POUR PD1 ET TIM3

Revendications

1. Anticorps bispécifique comprenant un premier site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à PD1 et un second site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à TIM3, dans lequel

ledit premier site de liaison à l'antigène se liant spécifiquement à PD1 comprend

(a) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 43 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 44, ou
(b) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 45 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 46, ou
(c) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 45 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 47, ou
(d) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 45 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 48, ou
(e) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 45 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 49 ; et

ledit second site de liaison à l'antigène se liant spécifiquement à TIM3 comprend

(a) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 23 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 24, ou
(b) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 25 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 26, ou
(c) un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 27 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 28.

2. Anticorps bispécifique selon la revendication 1, dans lequel

ledit premier site de liaison à l'antigène se liant spécifiquement à PD1 comprend un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 45 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 46,
et ledit second site de liaison à l'antigène se liant spécifiquement à TIM3 comprend un domaine VH comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 25 et un domaine VL comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 26.

3. Anticorps bispécifique selon les revendications 1 ou 2, dans lequel l'anticorps bispécifique est un anticorps humanisé.

4. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend un domaine Fc, un premier fragment Fab comprenant le site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à PD1 et un second fragment Fab comprenant le site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à TIM3.

5. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le domaine Fc est un domaine Fc d'IgG, en particulier un domaine Fc d'IgG1 ou un domaine Fc d'IgG4.

6. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le domaine Fc comprend une ou plusieurs substitutions d'acides aminés qui réduisent la liaison à un récepteur Fc, en particulier vis-à-vis du récepteur Fcγ.

7. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le domaine Fc est de la sous-classe IgG1 humaine avec les mutations d'acides aminés L234A, L235A et P329G selon la numérotation EU de Kabat.

8. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le domaine Fc comprend une modification favorisant l'association du premier et du second sous-motif du domaine Fc.

9. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le premier sous-motif du domaine Fc comprend des protubérances et le second sous-motif du domaine Fc comprend des cavités selon la méthode protubérances dans cavités.

10. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le premier sous-motif du domaine Fc comprend les substitutions d'acides aminés S354C et T366W (numérotation EU) et le second sous-motif du domaine Fc comprend les substitutions d'acides aminés Y349C, T366S et Y407V selon la numérotation EU de Kabat.

11. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel dans l'un des fragments Fab les domaines variables VL et VH sont remplacés l'un par l'autre de sorte que le domaine VH fait partie de la chaîne légère et le domaine VL fait

partie de la chaîne lourde.

12. Anticorps bispécifique selon la revendication 11, dans lequel dans le premier fragment Fab comprenant le site de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à PD1 les domaines variables VL et VH sont remplacés l'un par l'autre.

13. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel dans l'un des fragments Fab du domaine constant CL l'acide aminé en position 124 est substitué indépendamment par la lysine (K), l'arginine (R) ou l'histidine (H) selon l'indice de numérotation EU de Kabat, et dans le domaine constant CH1 les acides aminés en positions 147 et 213 sont substitués indépendamment par l'acide glutamique (E) ou l'acide aspartique (D) selon l'indice de numérotation EU de Kabat.

14. Anticorps bispécifique selon la revendication 13, dans lequel dans le second fragment Fab comprenant le site de liaison à l'antigène qui lie spécifiquement à TIM3 le domaine constant CL l'acide aminé en position 124 est substitué indépendamment par la lysine (K), l'arginine (R) ou l'histidine (H) (numérotation selon l'indice EU de Kabat), et dans le domaine constant CH1 les acides aminés en positions 147 et 213 sont substitués indépendamment par l'acide glutamique (E) ou l'acide aspartique (D) selon la numérotation EU de Kabat.

15. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, comprenant une première chaîne lourde comprenant une séquence d'acides aminés avec au moins 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 62, une première chaîne légère comprenant une séquence d'acides aminés avec au moins 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 64, et
une seconde chaîne lourde comprenant une séquence d'acides aminés avec au moins 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 63, et une seconde chaîne légère comprenant une séquence d'acides aminés avec au moins 95 % d'identité de séquence avec la séquence de SEQ ID NO : 65.

16. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, comprenant une première chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 62, une première chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 64, et
une seconde chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 63, et

une seconde chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 65.

17. Polynucléotide codant pour l'anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16.

18. Vecteur, en particulier un vecteur d'expression, comprenant le polynucléotide selon la revendication 17.

19. Cellule hôte procaryote ou eucaryote comprenant le polynucléotide selon la revendication 17 ou le vecteur selon la revendication 18.

20. Procédé de production de l'anticorps bispécifique selon les revendications 1 à 16, comprenant les étapes de a) transformation d'une cellule hôte avec des vecteurs comprenant des polynucléotides codant pour ledit anticorps bispécifique, b) culture de la cellule hôte selon dans des conditions appropriées pour l'expression de l'anticorps bispécifique et c) récupération de l'anticorps bispécifique de la culture.

21. Composition pharmaceutique comprenant l'anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

22. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour une utilisation comme médicament.

23. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'un cancer.

24. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour une utilisation dans le traitement d'une infection virale chronique.

25. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 ou composition pharmaceutique selon la revendication 21 pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'un cancer, dans lesquels l'anticorps bispécifique est administré en association avec un agent chimiothérapeutique, des rayonnements et/ou d'autres agents pour une utilisation dans l'immunothérapie anticancéreuse.