

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 43955 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 16/28**

(43) Date de publication :
28.02.2022

(21) N° Dépôt :
43955

(22) Date de Dépôt :
02.02.2017

(30) Données de Priorité :
03.02.2016 US 201662290831 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2017/052202 02.02.2017

(71) Demandeur(s) :
• **Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)**
• **Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2 81477 München (DE)**

(72) Inventeur(s) :
KUFER, Peter ; RAUM, Tobias ; HOFFMANN, Patrick ; MUENZ, Markus ; BROZY, Johannes ; FRIEDRICH, Matthias ; RATTEL, Benno ; BOGNER, Pamela ; WOLF, Andreas ; POMPE, Cornelius

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17703376.8

(54) Titre : **ANTICORPS ANTI-BCMA ET ANTI-CD3 BISPÉCIFIQUES DE FORMAT BITE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps bi-spécifiques recombinants présentant une modalité Fc spécifique, caractérisés par le fait qu'ils comprennent un premier domaine se liant à BCMA, un second domaine se liant à un épitope extracellulaire de la chaîne CD3e humaine et/ou du macaque, et un troisième domaine, qui est la modalité Fc spécifique. En outre, l'invention concerne un polynucléotide codant pour l'anticorps recombinant, un vecteur comprenant ce polynucléotide, des cellules hôtes exprimant ledit anticorps recombinant, et une composition pharmaceutique contenant ledit anticorps recombinant.

Revendications

1. Construction d'anticorps à chaîne unique comportant:
 - un premier domaine qui se lie au BCMA ,
 - un second domaine qui se lie à un épitope extracellulaire de la chaîne CD3ε humaine et/ou du macaque; et
 - un troisième domaine qui comporte deux monomères polypeptidiques chacun comportant une charnière, un domaine CH2 et un domaine CH3, dans lequel lesdits deux monomères polypeptidiques sont fusionnés les uns aux autres via un lieu peptidique.

2. Construction d'anticorps selon la revendication 1, dans laquelle ledit troisième domaine comporte dans un ordre amino à carboxyle:
charnière-CH2-CH3-lieu-charnière-CH2-CH3.

3. Construction d'anticorps selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle chacun desdits monomères polypeptidiques a une séquence d'acides aminés qui est identique à au moins 90 % à une séquence choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 17 à 24.

4. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle chacun desdits monomères polypeptidiques a une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 17 à 24.

5. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le domaine CH2 comporte un pont disulfure cystéine intra-domaine.

6. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle
 - (i) le premier domaine comporte deux domaines variables d'anticorps et le second domaine comporte deux domaines variables d'anticorps;
 - (ii) le premier domaine comporte un domaine variable d'anticorps et le second domaine comporte deux domaines variables d'anticorps;
 - (iii) le premier domaine comporte deux domaines variables d'anticorps et le second domaine comporte un domaine variable d'anticorps; ou
 - (iv) le premier domaine comporte un domaine variable d'anticorps et le second domaine comporte un domaine variable d'anticorps.

7. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le premier et le second domaine sont fusionnés au troisième domaine via un lieu peptidique.

8. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes comportant dans un ordre amino à carboxyle:
 - (a) le premier domaine;
 - (b) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 1 à 3;
 - (c) le second domaine;

- (d) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 1, 2, 3, 9, 10, 11 et 12;
- (e) le premier monomère polypeptidique du troisième domaine;
- (f) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 5, 6, 7 et 8; et
- (g) le second monomère polypeptidique du troisième domaine.

9. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes comportant dans un ordre amino à carboxyle:

- (a) le premier domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 53, 59, 71, 77, 89 ou 95;
- (b) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 1 à 3;
- (c) le second domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 132, 124, 125, 126, 127, 128 ou 129 ou SEQ ID N°: 15;
- (d) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 1, 2, 3, 9, 10, 11 et 12;
- (e) le premier monomère polypeptidique du troisième domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 17 à 24;
- (f) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 5, 6, 7 et 8; et
- (g) le second monomère polypeptidique du troisième domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 17 à 24.

10. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes ayant une séquence d'acides aminés choisie parmi le groupe constitué de SEQ ID N°: 55, 56, 61, 62, 73, 74, 79, 80, 91, 92, 97 et 98.

11. Polynucléotide codant pour une construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications précédentes.

12. Vecteur comportant un polynucléotide selon la revendication 11.

13. Cellule hôte transformée ou transfectée avec le polynucléotide selon la revendication 11 ou avec le vecteur selon la revendication 12.

14. Procédé pour la production d'une construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ledit procédé comportant la culture d'une cellule hôte selon la revendication 13 dans des conditions permettant l'expression de la construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et la récupération de la construction d'anticorps produite à partir de la culture.

15. Composition pharmaceutique comportant une construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou produite selon le procédé de la

revendication 14.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 qui est stable pendant au moins quatre semaines à environ -20°C.

17. Construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 à utiliser dans la prévention ou le traitement d'une tumeur ou d'une maladie auto-immune.

18. Construction d'anticorps à utiliser selon la revendication 17, dans laquelle la tumeur est choisie parmi le groupe constitué de myélome multiple, plasmocytome, la leucémie à plasmocytes, la macroglobulinémie de Waldenstrom, plasmocytome solitaire osseux, plasmocytome extramédullaire, myélome ostéosclérotique, myélome multiple latent, lymphome non hodgkinien à cellules B, la leucémie lymphoïde chronique et lymphome hodgkinien.

19. Kit comportant une construction d'anticorps selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou produite selon le procédé de la revendication 14, un polynucléotide selon la revendication 11, un vecteur selon la revendication 12 et/ou une cellule hôte selon la revendication 13.