

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46277 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/395; C07K 16/28; C07K 16/46; C07K 16/44; C07K 16/30**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **46277**
- (22) Date de Dépôt : **22.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **23.09.2016 US 201662399249 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/053113 22.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SMITH, Eric ; NITTOLI, Thomas ; KELLY, Marcus ; KIRSHNER, Jessica R. ; CRAWFORD, Alison ; HABER, Lauric ; COETZEE, Sandra ; LIU, Yashu**
- (73) Mandataire : **CABINET DIANI**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 17784089.9
- 
- (54) Titre : **ANTICORPS ANTI-MUC16-CD3 BI SPECIFIQUES ET CONJUGUES D'ANTICORPS ANTI-MUC16 AVEC DES ANTICANCEREUX**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des anticorps bispécifiques (bsAbs) : anticorps anti-muc16 qui se lient à la fois à MUC16 et à CD3 et activent les cellules T par l'intermédiaire du complexe CD3 en présence de tumeurs exprimant MUC16. L'invention concerne également des anticorps IgG humains qui se lient à des anticorps anti-MUC16 humains (anticorps monospécifiques), des conjugués anticorps-médicament anti-MUC16 qui inhibent la croissance tumorale in vivo, les anticorps sont utiles pour le traitement de divers cancers, y compris le cancer de l'ovaire.

REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène de celui-ci, comprenant un premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à CD3 humain, et un second domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement à MUC16 humain, dans lequel le second domaine de liaison à l'antigène comprend des domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, 5 comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 20-22-24-28-30-32.

2. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 1, comprenant une région variable de chaîne lourde comprenant la 10 séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 18, et une région variable de chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26.

3. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie 15 spécifiquement à CD3 humain comprend des domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, comprenant des séquences d'acides aminés sélectionnées parmi le groupe constitué de SEQ ID n° : 1732-1734-1736-28-30-32, 1764-1766-1768-28-30-32, 1780-1782-1784-28-30-32, 1788-1790-1792-28-30-32, et 1868-1870-1872-28-30-32.

20

4. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 3, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie à CD3 25 humain comprend une région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant une séquence d'acides aminés sélectionnée parmi le groupe constitué de SEQ ID n° : 1730, 1762, 1778, 1786, et 1866, et une région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26.

5. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 3, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène comprend des 30 domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 1732-1734-1736-28-30-32

et le second domaine de liaison à l'antigène comprend des domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 20-22-24-28-30-32.

5           6. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon la revendication 3, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène comprend des domaines HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 1868-1870-1872-28-30-32 et le second domaine de liaison à l'antigène comprend des domaines HCDR1-HCDR2-  
10 HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivement, comprenant les séquences d'acides aminés de SEQ ID n° : 20-22-24-28-30-32.

          7. Anticorps bispécifique selon la revendication 5, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1730 et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26, et dans lequel le second domaine de liaison à l'antigène comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 18 et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26.  
15

20           8. Anticorps bispécifique selon la revendication 6, dans lequel le premier domaine de liaison à l'antigène comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1866 et une LCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26, et dans lequel le second domaine de liaison à l'antigène comprend une HCVR comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 18 et une LCVR  
25 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 26.

          9. Anticorps bispécifique selon la revendication 7, comprenant un premier bras de liaison comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1961 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1960, et un second bras de liaison comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1959 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1960.  
30

10. Anticorps bispécifique selon la revendication 8, comprenant un premier bras de liaison comprenant une chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1962 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1960, et un second bras de liaison comprenant une chaîne lourde  
5 comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1959 et une chaîne légère comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID n° : 1960.

11. Composition pharmaceutique, comprenant l'anticorps bispécifique ou le fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, et  
10 un vecteur ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

12. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou composition pharmaceutique selon la revendication 11, pour l'utilisation dans un procédé de traitement d'un cancer à  
15 expression de MUC16.

13. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène, ou composition pharmaceutique, pour l'utilisation selon la revendication 12, dans lequel/laquelle le cancer est sélectionné parmi le groupe constitué de cancer ovarien, cancer du sein,  
20 cancer du pancréas, cancer du poumon non à petites cellules, type à formation de masse cholangiocarcinome intrahépatique, adénocarcinome du cervix, et adénocarcinome de la voie gastrique.

14. Anticorps bispécifique ou fragment de liaison à l'antigène, ou the  
25 composition pharmaceutique, pour l'utilisation selon la revendication 12, dans lequel le cancer est le cancer ovarien.