

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47888 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; C07K 16/28; A61P 35/00; A61K 39/395**
- (43) Date de publication : **31.10.2024**

(21) N° Dépôt : **47888**

(22) Date de Dépôt : **11.11.2019**

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

(72) Inventeur(s) :
Stieglmaier, Julia ; Huber, Birgit ; Minella, Alexander ; Upreti, Vijay

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(54) Titre : **RÉGIME DE DOSAGE POUR AGENTS ANTI-BCMA**

(57) Abrégé : La présente invention concerne le dosage et l'administration d'agents anti-BCMA pour le traitement de néoplasmes positifs au BCMA. Plus spécifiquement, la présente invention concerne une construction d'anticorps comprenant un premier domaine qui se lie au BCMA, un deuxième domaine qui se lie au CD3 et un troisième domaine qui prolonge ou améliore la demi-vie de la construction d'anticorps, destinée à être utilisée dans le traitement ou l'amélioration d'un néoplasme positif au BCMA, la construction d'anticorps étant administrée à une dose spécifiée dans au moins un cycle. De plus, l'invention concerne un procédé de traitement d'un néoplasme positif au BCMA comprenant l'administration d'une dose spécifiée d'une telle construction d'anticorps, et l'utilisation d'une telle construction d'anticorps pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'un néoplasme positif au BCMA.

Revendications

1. Construction d'anticorps comprenant un premier domaine qui se lie à BCMA, un deuxième domaine qui se lie à CD3 et un troisième domaine à base de Fc qui prolonge la demi-vie de la construction d'anticorps, pour une utilisation dans le traitement ou l'amélioration d'un néoplasme positif pour BCMA chez un sujet humain, la construction d'anticorps étant administrée à une dose minimale de 800 pg/jour dans au moins un cycle, un cycle comprenant au moins trois administrations individuelles de la construction d'anticorps, la construction d'anticorps étant administrée pendant le premier cycle au jour 1 et dans une ou deux étapes de dosage.
2. Construction d'anticorps pour une utilisation selon la revendication 1 qui est administrée pendant 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 cycles ou plus.
3. Construction d'anticorps pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, un cycle ayant 25 à 30 jours, préférablement 26 ou 27 à 29 jours, et plus préférablement 28 jours.
4. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, la construction d'anticorps étant administrée à une dose de 800 pg/jour à 12 mg par jour, telle que 1 000 µg, 1 200 µg, 1 500 µg, 1 600 µg, 2 000 µg, 2 500 µg, 3 000 µg, 3 500 µg, 4 000 µg, 4 500 µg, 5 000 µg, 5 500 µg, 6 000 µg, 6 500 µg, 7 000 µg, 7 500 µg, 8 000 µg, 8 500 µg, 9 000 µg, 9 500 µg, 10 mg, 11 mg ou 12 mg par jour.
5. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, la première dose étant comprise entre 800 µg et 1 200 µg, une éventuelle deuxième dose étant comprise entre 2 500 µg et 5 000 µg, préférablement 3 000 µg ou 4 500 µg, et la dernière dose (dose cible) étant comprise entre 6 500 µg et 12 mg, telle que 6 500 µg, 7 000 µg, 7 500 µg, 8 000 µg, 8 500 µg, 9 000 µg, 9 500 µg, 10 mg, 11 mg ou 12 mg.
6. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier cycle comprenant ou étant constitué de trois à six administrations individuelles, préférablement quatre ou cinq administrations individuelles de la construction d'anticorps.
7. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, la construction d'anticorps étant administrée pendant le deuxième cycle et éventuellement pendant un quelconque cycle subséquent à des doses constantes.
8. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est administrée de manière parentérale, préférablement de manière intraveineuse, et plus préférablement via une injection intraveineuse de bolus, une perfusion de bolus ou une perfusion intraveineuse à court terme.

9. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le néoplasme positif pour BCMA étant choisi dans le groupe constitué par un myélome multiple, un myélome multiple récidivant et/ou réfractaire, un myélome multiple à chaîne lourde, un myélome multiple à chaîne légère, un myélome extramédullaire, un plasmacytome, une leucémie plasmocytaire, une macroglobulinémie de Waldenström et un myélome couvant.

10. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,

- a) la construction d'anticorps étant un polypeptide monocaténaire,
- b) le premier domaine étant sous le format d'un scFv,
- c) le deuxième domaine étant sous le format d'un scFv et/ou
- d) le premier domaine et le deuxième domaine étant reliés via un lieu, préférablement un lieu peptidique, plus préférablement un lieu glycine/sérine.

11. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est en compétition pour la liaison à BCMA avec ou qui se lie au même épitope de BCMA que :

- a) un anticorps ou une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à BCMA sur la surface d'une cellule cible, ledit domaine comprenant une région VH comprenant CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 171, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 172, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 173, et une région VL comprenant CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 174, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 175, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 176 ;
- b) un anticorps ou une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à BCMA sur la surface d'une cellule cible, ledit domaine comprenant une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 177, et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 178 ;
- c) une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à BCMA sur la surface d'une cellule cible, ledit domaine comprenant la séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 179 ; ou
- d) une construction d'anticorps ayant la séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 661.

12. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui est en compétition pour la liaison à CD3 avec ou qui se lie au même épitope de CD3 que :

- a) un anticorps ou une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à CD3 sur la surface d'une cellule T, ledit domaine comprenant une région VH comprenant CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 636, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 637, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 638, et une région VL comprenant CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 633, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 634, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 635 ;
- b) un anticorps ou une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à CD3 sur la surface d'une cellule T, ledit domaine comprenant une

région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 639, et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 641 ;

c) une construction d'anticorps comprenant un domaine qui se lie à CD3 sur la surface d'une cellule T, ledit domaine comprenant la séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 642 ; ou

d) une construction d'anticorps ayant la séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 661.

13. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier domaine qui se lie à BCMA comprenant une région VH comprenant CDR-H1, CDR-H2 et CDR-H3 et une région VL comprenant CDR-L1, CDR-L2 et CDR-L3 choisies parmi :

(1) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 1, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 2, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 3, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 4, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 5, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 6 ;

(2) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 11, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 12, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 13, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 14, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 15, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 16 ;

(3) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 21, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 22, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 23, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 24, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 25, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 26 ;

(4) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 31, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 32, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 33, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 34, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 35, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 36 ;

(5) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 41, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 42, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 43, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 44, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 45, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 46 ;

(6) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 51, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 52, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 53, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 54, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 55, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 56 ;

(7) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 61, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 62, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 63, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 64, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 65, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 66 ;

(8) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 71, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 72, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 73, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 74, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 75, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 76 ;

(9) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 81, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 82, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 83, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 84, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 85, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 86 ;

(50) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 491, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 492, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 493, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 494, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 495, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 496 ;

(51) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 501, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 502, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 503, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 504, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 505, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 506 ;

(52) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 511, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 512, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 513, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 514, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 515, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 516 ; et

(53) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 521, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 522, CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 523, CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 524, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 525, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 526.

14. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier domaine qui se lie à BCMA comprenant une région VH ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, 217, 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 307, 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 387, 397, 407, 417, 427, 437, 447, 457, 467, 477, 487, 497, 507, 517, et 527.

15. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier domaine qui se lie à BCMA comprenant une région VL ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 8, 18, 28, 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 118, 128, 138, 148, 158, 168, 178, 188, 198, 208, 218, 228, 238, 248, 258, 268, 278, 288, 298, 308, 318, 328, 338, 348, 358, 368, 378, 388, 398, 408, 418, 428, 438, 448, 458, 468, 478, 488, 498, 508, 518, et 528.

16. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier domaine qui se lie à BCMA comprenant une région VH et une région VL choisies dans le groupe constitué par :

(1) une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 7 et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 8 ;

(2) une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 17 et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 18 ;

(3) une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 27 et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 28 ;

(4) une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 37 et une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 38 ;

17. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le premier domaine qui se lie à BCMA comprenant ou étant constitué d'un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 9, 19, 29, 39, 49, 59, 69, 79, 89, 109, 129, 139, 149, 159, 169, 179, 189, 199, 209, 219, 229, 239, 249, 259, 269, 279, 289, 299, 309, 319, 329, 339, 349, 359, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 439, 449, 459, 469, 479, 489, 499, 519, et 529.

18. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VL comprenant CDR-L1, CDR-L2 et CDR-L3 choisies dans le groupe constitué par :

- (a) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 542, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 543, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 544 ;
- (b) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 599, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 600, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 601 ; et
- (c) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 621, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 622, et CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 623.

19. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VH comprenant CDR-H1, CDR-H2 et CDR-H3 choisies dans le groupe constitué par :

- (a) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 534, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 535, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 536 ;
- (b) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 545, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 546, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 547 ;
- (c) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 557, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 558, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 559 ;
- (d) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 568, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 569, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 570 ;
- (e) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 579, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 580, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 581 ;
- (f) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 591, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 592, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 593 ;
- (g) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 602, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 603, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 604 ;
- (h) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 613, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 614, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 615 ;

- (i) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 624, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 625, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 626 ; et
- (j) CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 636, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 637, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 638.

20. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VL comprenant CDR-L1, CDR-L2 et CDR-L3 et une région VH comprenant CDR-H1, CDR-H2 et CDR-H3 choisies dans le groupe constitué par :

- (a) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 531, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 532, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 533, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 534, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 535, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 536 ;
- (b) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 542, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 543, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 544, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 545, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 546, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 547 ;
- (c) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 554, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 555, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 556, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 557, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 558, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 559 ;
- (d) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 565, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 566, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 567, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 568, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 569, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 570 ;
- (e) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 576, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 577, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 578, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 579, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 580, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 581 ;
- (f) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 588, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 589, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 590, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 591, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 592, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 593 ;
- (g) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 599, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 600, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 601, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 602, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 603, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 604 ;
- (h) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 610, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 611, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 612, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 613, CDR-H2 comme décrite

dans la SEQ ID NO: 614, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 615 ;

(i) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 621, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 622, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 623, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 624, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 625, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 626 ; et

(j) CDR-L1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 633, CDR-L2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 634, CDR-L3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 635, CDR-H1 comme décrite dans la SEQ ID NO: 636, CDR-H2 comme décrite dans la SEQ ID NO: 637, et CDR-H3 comme décrite dans la SEQ ID NO: 638.

21. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VL ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 584, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 629 et SEQ ID NO: 630.

22. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VH ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 560, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO: 571, SEQ ID NO: 572, SEQ ID NO: 582, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 606, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 639, SEQ ID NO: 640, et SEQ ID NO: 644.

23. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant une région VL et une région VH choisies dans le groupe constitué par :

(a) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 539 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 537 ou 538 ;

(b) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 550 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 548 ou 549 ;

(c) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 562 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 560 ou 561 ;

(d) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 573 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 571 ou 572 ;

(e) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 584 ou 585 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 582 ou 583 ;

(f) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 596 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 594 ou 595 ;

(g) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 607 ou 585 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 605 ou 606 ;

(h) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 618 ou 521 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 616 ou 617 ;

(i) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 629 ou 630 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 627 ou 628 ;

- (j) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 641 ou 630 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 639 ou 640 ; et
- (k) une région VL comme décrite dans la SEQ ID NO: 645 et une région VH comme décrite dans la SEQ ID NO: 644.

24. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, le deuxième domaine qui se lie à CD3 comprenant ou étant constitué d'un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 540, 541, 552, 553, 563, 564, 574, 575, 586, 587, 597, 598, 608, 609, 619, 620, 631, 632, 642, 643, et 646.

25. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui comprend un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, et 530.

26. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant dans un ordre de la terminaison N à la terminaison C :

- (a) le premier domaine ;
- (b) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 687, 693 et 694 ;
- (c) le deuxième domaine ;
- (d) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693 ou 694 ;
- (e) le premier monomère de polypeptide du troisième domaine (comprenant une charnière, un domaine CH2 et un domaine CH3) ;
- (f) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 695, 696, 697, 698 ou 699 ; et
- (g) le deuxième monomère de polypeptide du troisième domaine (comprenant une charnière, un domaine CH2 et un domaine CH3).

27. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant dans un ordre de la terminaison N à la terminaison C :

- (a) le premier domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 9, 19, 29, 39, 49, 59, 69, 79, 89, 109, 129, 139, 149, 159, 169, 179, 189, 199, 209, 219, 229, 239, 249, 259, 269, 279, 289, 299, 309, 319, 329, 339, 349, 359, 369, 379, 389, 399, 409, 419, 429, 439, 449, 459, 469, 479, 489, 499, 519, et 529 ; le lieu peptidique compris dans ces séquences et ayant la SEQ ID NO: 694 pouvant être remplacé par l'une quelconque parmi les SEQ ID NO: 686-693 et 695-699 ;

- (b) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 687, 693 et 694 ;
- (c) le deuxième domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 540, 541, 552, 553, 563, 564, 574, 575, 586, 587, 597, 598, 608, 609, 619, 620, 631, 632, 642, 643, et 646 ; le lieu peptidique compris dans ces séquences et ayant la SEQ ID NO: 694 pouvant être remplacé par l'une quelconque parmi les SEQ ID NO: 686-693 et 695-699 ;
- (d) un lieu peptidique ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, et 694 ; et
- (e) le troisième domaine ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par les SEQ ID NO: 700-707.

28. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant dans un ordre de la terminaison N à la terminaison C :

- (a) un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué par celles décrites dans les SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, et 530 ;
- (b) un lieu ayant une séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 686 ; et
- (c) un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés comme décrite dans la SEQ ID NO: 700.

29. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui possède un poids moléculaire de 75 à 200 kDa, 80 à 175 kDa, 85 à 150 kDa, 90 à 130 kDa, 95 à 120 kDa, et préférablement 100 à 115 kDa ou 105 à 110 kDa.

30. Construction d'anticorps pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui possède une demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) de 3 à 14 jours, 4 à 12 jours, 3 ou 4 à 10 jours, 3 ou 4 à 8 jours, ou 5 à 7 jours.