

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 50374 B1

(51) Cl. internationale :
C07K 16/28; A61K 39/395

(43) Date de publication :
30.06.2021

(21) N° Dépôt :
50374

(22) Date de Dépôt :
18.03.2015

(30) Données de Priorité :
19.03.2014 US 201461955663 P

(71) Demandeur(s) :
Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 (US)

(72) Inventeur(s) :
THURSTON, Gavin ; SMITH, Eric ; KIRSHNER, Jessica R. ; DAVIS, Samuel ; VARGHESE, Bindu

(74) Mandataire :
CABINET DIANI

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP19188693.6

(54) Titre : **COMPOSITIONS D'ANTICORPS POUR LE TRAITEMENT DE TUMEURS**

(57) Abrégé : La présente invention propose des anticorps bispécifiques qui se lient au CD3 et aux antigènes tumoraux et des procédés d'utilisation de ceux-ci. Selon certains modes de réalisation, les anticorps bispécifiques de l'invention présentent des fonctions effectrices réduites et ont un profil de liaison unique vis-à-vis des récepteurs Fcγ. Les anticorps bispécifiques sont conçus pour induire efficacement la destruction des cellules tumorales par les lymphocytes T. Selon certains modes de réalisation, la présente invention propose des molécules bispécifiques de liaison à l'antigène comprenant un premier domaine de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain, une seconde molécule de liaison à l'antigène qui se lie spécifiquement au CD20 humain, et un domaine Fc qui lie les récepteurs Fcγ avec un motif de reliure. Dans certains modes de réalisation, les molécules de liaison d'antigène bispécifiques de la présente invention sont capables d'inhiber la croissance de cellules B ou de tumeurs de mélanome exprimant CD20. Les anticorps bispécifiques de l'invention sont utiles pour le traitement de divers cancers ainsi que d'autres maladies et troubles liés au CD20.

REVENDICATIONS

1. Anticorps bispécifique comprenant un premier domaine de liaison à un antigène qui se lie au CD3 humain, un deuxième domaine de liaison à un antigène qui se lie au CD20
5 humain, une région constante de chaîne lourde chimérique attachée à chacun des premier et deuxième domaines de liaison à un antigène,

dans lequel le premier domaine de liaison à un antigène (A1) qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne
10 lourde (HCDR1, HCDR2, HCDR3) et trois régions de détermination de complémentarité de chaîne légère (LCDR1, LCDR2, LCDR3), dans lequel

(i) A1-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 12 ;

(ii) A1-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 14 ;

(iii) A1-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 16 ;

(iv) A1-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 20 ;

15 (v) A1-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 22 ; et

(iv) A1-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 24,

dans lequel le deuxième domaine de liaison à un antigène (A2) qui se lie spécifiquement au CD20 humain comprend trois régions de détermination de complémentarité de chaîne lourde (HCDR1, HCDR2, HCDR3) et trois régions de
20 détermination de complémentarité de chaîne légère (LCDR1, LCDR2, LCDR3), dans lequel

(i) A1-HCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 4 ;

(ii) A1-HCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 6 ;

(iii) A1-HCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 8 ;

(iv) A1-LCDR1 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 20 ;

25 (v) A1-LCDR2 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 22 ; et

(iv) A1-LCDR3 comprend la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 24,

dans lequel la région constante de chaîne lourde chimérique comprend :

(i) une séquence d'acides aminés charnière inférieure d'IgG1 humain ou d'IgG4
humain issue des positions 216 à 227 (numérotation EU) ;

30 (ii) une séquence d'acides aminés charnière inférieure d'IgG2 humain comprenant PCPAPPVA (SEQ ID N° : 52) issue des positions 228 à 236 (numérotation EU) ;

(iii) un domaine CH1 d'IgG1 humain et un domaine CH3 d'IgG1 humain, ou un domaine CH1 d'IgG4 humain et un domaine CH3 d'IgG4 humain ; et

(iv) une séquence d'acides aminés de domaine CH2 d'IgG4 humain issue des positions 237 à 340 (numérotation EU) ; et

dans lequel l'anticorps bispécifique présente une affinité de liaison plus forte pour le FcγRIIA humain par rapport au FcγRIIB humain, et présente une faible affinité de liaison ou ne présente aucune affinité de liaison détectable pour le FcγRI humain et le FcγRIII humain, comme mesuré dans un dosage par résonance plasmonique de surface.

2. Anticorps bispécifique selon la revendication 1, dans lequel l'anticorps bispécifique :

10 (a) présente une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC) réduite en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage, comme mesuré dans un dosage de cytotoxicité *in vitro* ;

(b) présente une ADCC négligeable ou ne présente aucune ADCC détectable ;

15 (c) présente une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) réduite en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage, mesurée dans un dosage de cytotoxicité *in vitro* ;

(d) présente une toxicité inférieure à 50 %, comme détecté par mesure de la lyse cellulaire dans un dosage *in vitro* ;

(e) présente une CDC négligeable ou ne présente aucune CDC détectable ;

20 (f) induit une élimination médiée par les lymphocytes T réduite de cellules porteuses de récepteurs Fc, telles que les cellules NK ou les macrophages, en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage ; ou

(g) induit une élimination réduite de lymphocytes T médiée par des cellules porteuses du récepteur Fc, telles que les cellules NK ou les macrophages, en comparaison avec un anticorps comprenant un domaine Fc de type sauvage.

3. Anticorps bispécifique selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend :

30 (a) une séquence d'acides aminés charnière chimérique EPKSCDKTHTCPPCPAPPVA (SEQ ID N° : 53) ; ou

(b) une séquence d'acides aminés charnière chimérique ESKYGPPCPPCPAPPVA (SEQ ID N° : 54).

4. Anticorps bispécifique selon la revendication 3, dans lequel la région constante de chaîne lourde chimérique comprend un domaine CH1 d'IgG1 humain, la séquence d'acides aminés charnière chimérique de SEQ ID N° : 53, un domaine CH2 d'IgG4 humain, et un domaine CH3 d'IgG1 humain.

5

5. Anticorps bispécifique selon la revendication 3, dans lequel la région constante de chaîne lourde chimérique comprend un domaine CH1 d'IgG4 humain, la séquence d'acides aminés charnière chimérique de SEQ ID N° : 54, un domaine CH2 d'IgG4 humain, et un domaine CH3 d'IgG4 humain.

10

6. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le premier domaine de liaison à un antigène qui se lie spécifiquement au CD3 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID N° : 10, et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID N° : 18.

15

7. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le deuxième domaine de liaison à un antigène qui se lie spécifiquement au CD20 humain comprend une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne lourde (HCVR) comprenant SEQ ID N° : 2, et une séquence d'acides aminés de région variable de chaîne légère (LCVR) comprenant SEQ ID N° : 18.

20

8. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 5 à 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une région constante de chaîne lourde chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 26.

25

9. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 5 à 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une région constante de chaîne lourde chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 28.

30

10. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6 ou 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une région constante de chaîne lourde chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 30.

11. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6 ou 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une région constante de chaîne lourde chimérique comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 32.

5 12. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 5 à 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une première région constante de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 26 et une deuxième région constante de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 28.

10 13. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6 ou 7, dans lequel l'anticorps bispécifique comprend une première région constante de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 30 et une deuxième région constante de chaîne lourde comprenant la séquence d'acides aminés de SEQ ID N° : 32.

15 14. Anticorps bispécifique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour une utilisation en médecine.

15. Anticorps bispécifique selon la revendication 12 ou 13 pour une utilisation dans le traitement ou l'amélioration d'un cancer à cellules B chez un sujet ;

20 éventuellement dans lequel :

- (a) le cancer à cellules B est le lymphome folliculaire ;
- (b) le cancer à cellules B est le lymphome diffus à grandes cellules B ;
- (c) le cancer à cellules B est le lymphome du manteau ; ou
- (d) le cancer à cellules B est le lymphome de la zone marginale.