

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016141385, 24.03.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.04.2014 US 61/985,316;

24.03.2014 US 61/969,706

(43) Дата публикации заявки: 28.04.2018 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.10.2016

(86) Заявка РСТ:

US 2015/022282 (24.03.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2015/148531 (01.10.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,
строение 3, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

КЕППЕН Хартмут (US),**ПХАН Сее (US),****РОСТ Сандра (US),****ЮЙ Вэй (US),****ШЕЙМЗ Дэвид (US)**(54) **ЛЕЧЕНИЕ РАКА АНТАГОНИСТАМИ С-МЕТ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С ЭКСПРЕССИЕЙ HGF**

(57) Формула изобретения

1. Способ выявления пациента с раком, который, вероятно, будет отвечать на лечение антагонистом с-met, включающий этап определения того, характеризуется ли рак пациента высоким уровнем биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF указывает на то, что пациент, вероятно, будет отвечать на лечение антагонистом с-met.

2. Способ прогнозирования состояния пациента с раком, включающий этап определения того, характеризуется ли рак пациента высоким уровнем биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF указывает на то, что пациент, вероятно, будет иметь повышенные показатели общей выживаемости (ОВ) и/или выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), если пациент получает лечение антагонистом с-met.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак пациента представляет собой ранее пролеченную глиобластому, а лечение представляет собой терапевтически эффективную комбинацию антагониста с-met и антагониста VEGF.

4. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак пациента представляет собой ранее пролеченную почечно-клеточную карциному.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что при лечении применяется эффективное количество комбинации антагониста с-met и антагониста VEGF.

6. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак пациента представляет собой

ранее пролеченную мезотелиому.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что при лечении применяется эффективное количество комбинации антагониста с-met и второго противоракового лекарственного средства.

8. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак пациента представляет собой ранее пролеченный рак желудка.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что при лечении применяется эффективное количество комбинации антагониста с-met и второго противоракового лекарственного средства.

10. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что рак пациента представляет собой ранее пролеченную гепатоцеллюлярную карциному.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что при лечении применяется эффективное количество комбинации антагониста с-met и второго противоракового лекарственного средства.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что биомаркер HGF представляет собой мРНК HGF, а экспрессия мРНК биомаркера HGF определяется в образце, полученном от пациента, с использованием гибридизации *in situ* (ISH).

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 2+ и/или 3+.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 2+ и 3+.

15. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 12 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

16. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 15 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

17. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 20 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

18. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 25 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

19. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 30 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

20. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 35 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

21. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 1% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

22. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 2% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

23. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 3% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

24. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера

HGF свидетельствует наличие 4% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

25. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 5% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

26. Способ по п. 12, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 10% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

27. Способ по любому из пунктов 1-11, отличающийся тем, что экспрессия биомаркера HGF представляет собой экспрессию нуклеиновой кислоты и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью ПЦР (например, количественной ОТ-ПЦР), секвенирования РНК, микроматричного анализа, SAGE, технологии MassARRAY или FISH (флуоресцентной гибридизации *in situ*).

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что экспрессия биомаркера HGF определяется в образце, полученном от пациента, с помощью количественной ОТ-ПЦР.

29. Способ по п. 27 или 28, отличающийся тем, что высоким уровнем мРНК биомаркера HGF является тот, который определяется у "верхних" 25% пациентов референтной популяции.

30. Способ выявления пациента с раком, который с меньшей вероятностью будет отвечать на лечение антагонистом c-met, включающий этап определения того, характеризуется ли рак пациента низким уровнем биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF указывает на то, что пациент с меньшей вероятностью будет отвечать на лечение антагонистом c-met.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что экспрессию нуклеиновой кислоты биомаркера HGF определяют в образце, полученном от пациента, с использованием гибридизации *in situ* (ISH).

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что о низком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный менее чем 2+.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что о низком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 0 или 1+.

34. Способ по п. 31, отличающийся тем, что о низком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 0.

35. Способ по п. 31, отличающийся тем, что о низком уровне биомаркера HGF свидетельствует наличие положительного сигнала ISH HGF в 10 или менее клетках.

36. Способ по п. 31, отличающийся тем, что о низком уровне биомаркера HGF свидетельствует наличие положительного сигнала ISH HGF в 5 или менее клетках.

37. Способ по п. 30, отличающийся тем, что экспрессия нуклеиновой кислоты биомаркера HGF определяется в образце, полученном от пациента, с использованием методики, выбранной из группы, состоящей из ПЦР, секвенирования РНК, микроматричного анализа, SAGE и технологии MassARRAY.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что ПЦР представляет собой количественную ОТ-ПЦР.

39. Способ по п. 37 или 38, отличающийся тем, что низким уровнем мРНК биомаркера HGF является тот, который определяется у "нижних" 75% пациентов референтной популяции.

40. Способ по любому из пп. 12-29, отличающийся тем, что образец получен от злокачественной опухоли пациента.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки глиобластомы и доброкачественные стромальные клетки.

42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что доброкачественные стромальные клетки

представляют собой один или более из реактивных астроцитов, глиальных клеток, перицитов и эндотелиальных клеток.

43. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки мезотелиомы и доброкачественные стромальные клетки.

44. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки рака желудка и доброкачественные стромальные клетки.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что доброкачественные стромальные клетки представляют собой один или более из фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток.

46. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки гепатоцеллюлярной карциномы и доброкачественные стромальные клетки.

47. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки почечно-клеточной карциномы и доброкачественные стромальные клетки.

48. Способ по п. 40, отличающийся тем, что образец содержит клетки саркомы и доброкачественные стромальные клетки.

49. Способ по любому из пп. 40-48, отличающийся тем, что образец получают до лечения антагонистом c-met.

50. Способ по любому из пп. 40-48, отличающийся тем, что образец получают до лечения антагонистом VEGF.

51. Способ по любому из пп. 40-48, отличающийся тем, что образец получают до лечения противораковым лекарственным средством.

52. Способ по любому из пп. 40-51, отличающийся тем, что образец фиксирован формалином и залит в парафин.

53. Способ по любому из пп. 12-26, отличающийся тем, что ISH детектируется с использованием амплификации сигнала гибридизации.

54. Способ по п. 40, отличающийся тем, что рак представляет собой глиобластому, мезотелиому, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак желудка, саркому, остеосаркому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак желчного пузыря или рак поджелудочной железы.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что рак представляет собой глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, рак желудка, гепатоцеллюлярную карциному или саркому.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную глиобластому.

57. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченный рак желудка

58. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную мезотелиому.

59. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную гепатоцеллюлярную карциному.

60. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную почечно-клеточную карциному.

61. Способ по п. 55, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную саркому.

62. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что антагонист c-met представляет собой антагонистическое антитело анти-c-met.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что антитело анти-c-met содержит (a) HVR1, содержащую последовательность GYTFTSYWLH (SEQ ID NO: 1); (b) HVR2, содержащую последовательность GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID NO: 2); (c) HVR3-HC, содержащую последовательность ATYRSYVTPLDY (SEQ ID NO: 3); (d) HVR1-LC, содержащую

последовательность KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO: 4); (e) HVR2-LC, содержащую последовательность WASTRES (SEQ ID NO: 5) и (f) HVR3-LC, содержащую последовательность QQYYAYPWT (SEQ ID NO: 6).

64. Способ по п. 62, отличающийся тем, что антитело анти-с-met связывает эпитоп онартузумаба.

65. Способ по п. 62, отличающийся тем, что антитело анти-с-met представляет собой онартузумаб.

66. Способ по любому из пп. 62-65, отличающийся тем, что эффективное количество антитела анти-с-met составляет 15 мг/кг каждые три недели.

67. Способ по любому из пп. 62-65, отличающийся тем, что эффективное количество антитела анти-с-met составляет 10 мг/кг каждые две недели.

68. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что антагонист с-met представляет собой один или более из: кризотиниба, тивантиниба, карбозантиниба, MGCD-265, фиклатузумаба, гуманизированного TAK-701, рилотумумаба, форетиниба, h224G11, DN-30, MK-2461, E7050, MK-8033, PF-4217903, AMG208, JNJ-38877605, EMD1204831, INC-280, LY-2801653, SGX-126, RP1040, LY2801653, BAY-853474 и/или LA480.

69. Способ по п. 3 или 5, отличающийся тем, что антагонист VEGF представляет собой антитело анти-VEGF.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что антитело анти-VEGF связывает эпитоп A4.6.1.

71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанное антитело анти-VEGF представляет собой бевацизумаб.

72. Способ по п. 69, отличающийся тем, что антитело анти-VEGF содержит вариабельную тяжелую цепь (VH) и вариабельную легкую цепь (VL), причем VH имеет аминокислотную последовательность EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP HYYGSSHWFYF DWVGQGTLLV VSS (SEQ ID NO: 14), а VL имеет аминокислотную последовательность DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF TSSLHSGVPS RFGSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO: 15).

73. Способ по любому из пп. 69-72, отличающийся тем, что указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF составляет 10 мг/кг, внутривенно каждые две недели.

74. Способ по любому из пп. 69-72, отличающийся тем, что указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF, причем указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF составляет 15 мг/кг, внутривенно каждые три недели.

75. Способ по любому из пп. 69-74, отличающийся тем, что указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF вначале вводят внутривенно в течение 90 минут, с последующими инфузиями в течение 60 минут, а затем 30 минут.

76. Способ по любому из пп. 69-75, отличающийся тем, что указанное антитело анти-VEGF вводят указанному пациенту вторым в первом цикле.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что последующие введения указанного антитела анти-VEGF осуществляются либо до, либо после указанного антагониста с-met.

78. Способ по любому из пп. 3, 5 или 69-77, отличающийся тем, что указанный антагонист VEGF вводят одновременно с указанным антагонистом с-met.

79. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что возраст пациента не превышает 50 лет.

80. Способ по любому из пп. 1-78, отличающийся тем, что возраст пациента составляет

50 лет или более.

81. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что пациент характеризуется показателем общего состояния по Карнофски от 70% до 80%.

82. Способ по любому из пп. 1-80, отличающийся тем, что пациент характеризуется показателем общего состояния по Карнофски от 90% до 100%.

83. Способ по любому из пп. 1-29 или 40-82, отличающийся тем, что пациент характеризуется более высоким показателем ВБП и/или ОВ по сравнению с пациентом, не имеющим высокого уровня биомаркера HGF.

84. Способ по п. 3, отличающийся тем, что пациент характеризуется более высоким показателем ВБП и/или ОВ по сравнению с пациентом, получающим антагонист VEGF в качестве монотерапии.

85. Способ по п. 5, отличающийся тем, что пациент характеризуется более высоким показателем ВБП и/или ОВ по сравнению с пациентом, получающим антагонист VEGF в качестве монотерапии.

86. Способ выявления пациента, имеющего ранее пролеченный рак, выбранный из группы, состоящей из глиобластомы, мезотелиомы, рака желудка, почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, а также саркомы, который, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую антитело анти-c-met, причем способ включает:

(i) измерение уровня биомаркера HGF в образце, полученном от пациента, причем биомаркер HGF представляет собой нуклеиновую кислоту HGF, а измерение осуществляется с помощью ISH; а также

(ii) отнесение данного пациента к числу тех, кто, вероятнее всего, будет отвечать на терапию с применением антагонистического антитела c-met, если образец характеризуется высоким уровнем биомаркера HGF.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что дополнительно включает (iii) выбор терапии, содержащей антагонистическое антитело c-met, или рекомендацию для пациента терапии, содержащей антагонистическое антитело c-met.

88. Способ выявления пациента, имеющего ранее пролеченный рак, выбранный из группы, состоящей из глиобластомы и почечно-клеточной карциномы, который, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую (а) антитело анти-c-met и (b) антитело анти-VEGF, причем способ включает:

(i) измерение уровня биомаркера HGF в образце, полученном от пациента, причем биомаркер HGF представляет собой нуклеиновую кислоту HGF, а измерение осуществляется с помощью ISH; а также

(ii) отнесение пациента к числу тех, кто, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую (а) антагонистическое антитело c-met и (b) антитело анти-VEGF, если образец характеризуется высоким уровнем биомаркера HGF.

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что дополнительно включает (iii) выбор терапии, содержащей (а) антагонистическое антитело c-met и (b) антитело анти-VEGF или рекомендацию пациенту терапии, содержащей (а) антагонистическое антитело c-met и (b) антитело анти-VEGF.

90. Способ выявления пациента, имеющего ранее пролеченный рак, выбранный из группы, состоящей из глиобластомы, мезотелиомы, рака желудка, почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, а также саркомы, который, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую антитело анти-c-met, причем способ включает:

(i) измерение уровня биомаркера HGF в образце, полученном от пациента, причем биомаркер HGF представляет собой нуклеиновую кислоту HGF, а измерение осуществляется с помощью ОТ-ПЦР; а также

(ii) отнесение данного пациента к числу тех, кто, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую антагонистического антитела c-met, если образец характеризуется высоким

уровнем биомаркера HGF.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что он дополнительно включает (iii) выбор терапии, содержащей антагонистическое антитело c-met, или рекомендацию пациенту терапии, содержащей антагонистическое антитело c-met.

92. Способ выявления пациента, имеющего ранее пролеченный рак, выбранный из группы, состоящей из глиобластомы и почечно-клеточной карциномы, который, вероятно, будет отвечать на терапию, содержащую (a) антитело анти-c-met и (b) антитело анти-VEGF, причем способ включает:

(i) измерение уровня биомаркера HGF в образце, полученном от пациента, причем биомаркер HGF представляет собой нуклеиновую кислоту HGF, а измерение осуществляется с помощью количественной ОТ-ПЦР; а также

(ii) отнесение данного пациента к числу тех, кто, вероятнее всего, будет поддаваться лечению с применением (a) антагонистического антитела c-met и (b) антитела анти-VEGF, если образец характеризуется высоким уровнем биомаркера HGF.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что он дополнительно включает (iii) выбор терапии, содержащей (a) антагонистическое антитело c-met и (b) антитело анти-VEGF, или рекомендацию пациенту терапии, содержащей (a) антагонистическое антитело c-met и (b) антитело анти-VEGF.

94. Способ определения экспрессии биомаркера HGF, включающий этап определения того, экспрессирует ли рак пациента высокий уровень биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF является экспрессией мРНК и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью ISH, при этом о высоком уровне экспрессии биомаркера HGF свидетельствует балл ISH больший, чем 2+, и при этом высокий уровень экспрессии биомаркера HGF указывает на то, что у пациента, вероятно, будут улучшаться показатели ОБ и/или ВБП при лечении с применением антитела анти-c-met.

95. Способ определения экспрессии биомаркера HGF, включающий этап определения того, экспрессирует ли рак пациента высокий уровень биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF является экспрессией мРНК и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью ISH, при этом о высоком уровне экспрессии биомаркера HGF свидетельствует балл ISH больший, чем 2+, и при этом высокий уровень экспрессии биомаркера HGF указывает на то, что у пациента, вероятно, будут улучшаться показатели ОБ и/или ВБП при лечении с применением антитела анти-c-met в комбинации с антителом анти-VEGF.

96. Способ определения экспрессии биомаркера HGF, включающий этап определения того, экспрессирует ли рак пациента высокий уровень биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF является экспрессией мРНК и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью количественной ОТ-ПЦР, при этом высоким уровнем экспрессии биомаркера HGF является уровень экспрессии HGF у "верхних" 25% пациентов референтной популяции, и при этом высокий уровень экспрессии биомаркера HGF указывает на то, что у пациента, вероятно, будут улучшаться показатели ОБ и/или ВБП при лечении с применением антитела анти-c-met.

97. Способ определения экспрессии биомаркера HGF, включающий этап определения того, экспрессирует ли рак пациента высокий уровень биомаркера HGF, причем экспрессия биомаркера HGF является экспрессией мРНК и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью количественной ОТ-ПЦР, при этом высоким уровнем экспрессии биомаркера HGF является уровень экспрессии HGF у "верхних" 25% пациентов референтной популяции, и при этом высокий уровень экспрессии биомаркера HGF указывает на то, что у пациента, вероятно, будут улучшаться показатели ОБ и/или ВБП при лечении с применением антитела анти-c-met в комбинации с антителом анти-VEGF.

98. Способ лечения пациента с раком, включающий введение пациенту эффективного количества антагониста c-met, если обнаружено, что рак у пациента экспрессирует высокие уровни биомаркера HGF.
99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что антагонист c-met представляет собой антагонистическое антитело анти-c-met.
100. Способ по п. 99, отличающийся тем, что антитело анти-c-met содержит (a) HVR1, содержащую последовательность GYTFTSYWLH (SEQ ID NO: 1); (b) HVR2, содержащую последовательность GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID NO: 2); (c) HVR3-НС, содержащую последовательность ATYRSYVTPLDY (SEQ ID NO: 3); (d) HVR1-LC, содержащую последовательность KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO: 4); (e) HVR2-LC, содержащую последовательность WASTRES (SEQ ID NO: 5) и (f) HVR3-LC, содержащую последовательность QQYYAYPWT (SEQ ID NO: 6).
101. Способ по п. 99, отличающийся тем, что антитело анти-c-met связывает эпитоп онартузумаба.
102. Способ по п. 99, отличающийся тем, что антитело анти-c-met представляет собой онартузумаб.
103. Способ по п. 99, отличающийся тем, что эффективное количество антитела анти-c-met составляет 15 мг/кг, вводимые каждые три недели.
104. Способ по п. 99, отличающийся тем, что эффективное количество антитела анти-c-met составляет 10 мг/кг, вводимые каждые три недели.
105. Способ по п. 98, отличающийся тем, что антагонист c-met представляет собой один или более из: кризотиниба, тивантиниба, карбозантиниба, MGCD-265, фиклатузумаба, гуманизированного TAK-701, рилотумумаба, форетиниба, h224G11, DN-30, MK-2461, E7050, MK-8033, PF-4217903, AMG208, JNJ-38877605, EMD1204831, INC-280, LY-2801653, SGX-126, RP1040, LY2801653, BAY-853474 и/или LA480.
106. Способ по любому из пп. 98-105, отличающийся тем, что при лечении применяется эффективное количество комбинации антагониста c-met и антагониста VEGF.
107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что антагонист VEGF представляет собой антитело анти-VEGF.
108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что антитело анти-VEGF связывает эпитоп A4.6.1.
109. Способ по п. 107, отличающийся тем, что указанное антитело анти-VEGF представляет собой бевацизумаб.
110. Способ по п. 107, отличающийся тем, что антитело анти-VEGF содержит вариабельную тяжелую цепь (VH) и вариабельную легкую цепь (VL), причем VH имеет аминокислотную последовательность EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP HYYGSSHWYF DVWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 14), а VL имеет аминокислотную последовательность DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO: 15).
111. Способ по любому из пп. 107-110, отличающийся тем, что указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF составляет 10 мг/кг, вводимые внутривенно каждые две недели.
112. Способ по любому из пп. 107-110, отличающийся тем, что эффективное количество антитела анти-VEGF составляет 15 мг/кг, вводимые внутривенно каждые три недели.
113. Способ по любому из пп. 107-112, отличающийся тем, что указанное эффективное количество указанного антитела анти-VEGF вначале вводят внутривенно в течение 90 минут, с последующими инфузиями в течение 60 минут, а затем 30 минут.

114. Способ по любому из пп. 107-113, отличающийся тем, что указанное антитело анти-VEGF вводят указанному пациенту вторым в первом цикле.

115. Способ по любому из пп. 107-114, отличающийся тем, что последующие введения указанного антитела анти-VEGF осуществляются либо до, либо после указанного антагониста с-met.

116. Способ по любому из пп. 107-113, отличающийся тем, что указанный антагонист VEGF вводят одновременно с указанным антагонистом с-met.

117. Способ по любому из пп. 98-116, отличающийся тем, что возраст пациента не превышает 50 лет.

118. Способ по любому из пп. 98-116, отличающийся тем, что возраст пациента составляет 50 лет или более.

119. Способ по любому из пп. 98-118, отличающийся тем, что пациент характеризуется показателем общего состояния по Карнофски от 70% до 80%.

120. Способ по любому из пп. 98-118, отличающийся тем, что пациент характеризуется показателем общего состояния по Карнофски от 90% до 100%.

121. Способ по любому из пп. 98-120, отличающийся тем, что пациент характеризуется более высоким показателем ВБП и/или ОВ по сравнению с пациентом, не имеющим высокого уровня биомаркера HGF.

122. Способ по любому из пп. 98-120, отличающийся тем, что пациент характеризуется более высоким показателем ВБП и/или ОВ по сравнению с пациентом, получающим антагонист VEGF в качестве монотерапии.

123. Способ по любому из пп. 98-122, отличающийся тем, что биомаркер HGF представляет собой мРНК HGF, а экспрессия мРНК биомаркера HGF определяется в образце, полученном от пациента, с использованием гибридизации *in situ* (ISH).

124. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 2+ и/или 3+.

125. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне биомаркера HGF свидетельствует балл ISH равный 2+ и 3+.

126. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 12 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

127. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 15 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

128. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 20 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

129. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 25 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

130. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 30 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

131. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие около 35 или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

132. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 1% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

133. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера

HGF свидетельствует наличие 2% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

134. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 3% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

135. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 4% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

136. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 5% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

137. Способ по п. 123, отличающийся тем, что о высоком уровне мРНК биомаркера HGF свидетельствует наличие 10% или более клеток с положительным сигналом ISH HGF в образце.

138. Способ по любому одному из п 98-122, отличающийся тем, что экспрессия биомаркера HGF представляет собой экспрессию нуклеиновой кислоты и определяется в образце, полученном от пациента, с помощью ПЦР, секвенирования РНК, микроматричного анализа, SAGE, технологии MassARRAY или FISH.

139. Способ по п. 138, отличающийся тем, что ПЦР представляет собой количественную ОТ-ПЦР.

140. Способ по п. 138 или 139, отличающийся тем, что высоким уровнем мРНК биомаркера HGF является тот, который определяется у "верхних" 25% пациентов референтной популяции.

141. Способ по любому из пп. 123-140, отличающийся тем, что образец получен от злокачественной опухоли пациента.

142. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную глиобластому.

143. Способ по п. 142, отличающийся тем, что образец содержит клетки глиобластомы и доброкачественные стромальные клетки.

144. Способ по п. 143, отличающийся тем, что доброкачественные стромальные клетки представляют собой один или более из реактивных астроцитов, глиальных клеток, перицитов и эндотелиальных клеток.

145. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную мезотелиому.

146. Способ по п. 145, отличающийся тем, что образец содержит клетки мезотелиомы и доброкачественные стромальные клетки.

147. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченный рак желудка.

148. Способ по п. 147, отличающийся тем, что образец содержит клетки рака желудка и доброкачественные стромальные клетки.

149. Способ по п. 148, отличающийся тем, что доброкачественные стромальные клетки представляют собой один или более из фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток.

150. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную почечно-клеточную карциному.

151. Способ по п. 150, отличающийся тем, что образец содержит клетки почечно-клеточной карциномы и доброкачественные стромальные клетки.

152. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную гепатоцеллюлярную карциному.

153. Способ по п. 152, отличающийся тем, что образец содержит клетки

гепатоцеллюлярной карциномы и доброкачественные стромальные клетки.

154. Способ по п. 141, отличающийся тем, что рак представляет собой ранее пролеченную саркому.

155. Способ по п. 154, отличающийся тем, что образец содержит клетки саркомы и доброкачественные стромальные клетки.

156. Способ по любому из пп. 123-155, отличающийся тем, что образец получают до лечения антагонистом с-met.

157. Способ по любому из пп. 123-155, отличающийся тем, что образец получают до лечения антагонистом VEGF.

158. Способ по любому из пп. 123-155, отличающийся тем, что образец получают до лечения противораковым лекарственным средством.

159. Способ по любому из пп. 123-158, отличающийся тем, что образец фиксирован формалином и залит в парафин.

160. Способ по любому из пп. 123-137, отличающийся тем, что ISH детектируется с использованием амплификации сигнала гибридизации.

161. Способ лечения пациента с раком, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества препарата, не являющегося антагонистом с-met, если обнаружено, что рак у пациента экспрессирует низкие уровни биомаркера HGF.

162. Способ рекламирования антитела с-met, включающий пропагандирования среди целевой аудитории применения антитела с-met для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

163. Способ по п. 162, отличающийся тем, что пропагандирование осуществляется с помощью листка-вкладыша, сопровождающего коммерческий препарат антитела анти-с-met.

164. Способ по п. 162, отличающийся тем, что пропагандирование осуществляется с помощью листка-вкладыша, сопровождающего коммерческий препарат второго лекарственного средства.

165. Способ по п. 164, отличающийся тем, что второе лекарственное средство представляет собой антагонист VEGF.

166. Способ по п. 165, отличающийся тем, что антитело анти-с-met представляет собой онартузумаб, а антагонист VEGF представляет собой бевацизумаб.

167. Способ по п. 162, отличающийся тем, что пациента отбирают для лечения антагонистом с-met, если образец рака экспрессирует биомаркер на высоком уровне.

168. Способ по п. 162, отличающийся тем, что пропагандирование осуществляется с помощью листка-вкладыша, причем листок-вкладыш содержит инструкции относительно приема терапии с применением антитела анти-с-met в комбинации с антагонистом VEGF.

169. Способ по п. 162, отличающийся тем, что пропагандирование сопровождается последующим лечением пациента с применением антитела анти-с-met со вторым препаратом или без второго препарата.

170. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с глиобластомой, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВВП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

171. Диагностический набор по п. 170, отличающийся тем, что обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости, если пациент получает лечение с применением эффективного количества комбинации антагониста с-met и антагониста VEGF.

172. Диагностический набор по п.170, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченного пациента с глиобластомой, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

173. Способ производства диагностического набора по любому из пп. 170-172, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

174. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с мезотелиомой, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВБП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

175. Диагностический набор по п. 174, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченного пациента с мезотелиомой, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

176. Способ производства диагностического набора по п. 174 или 175, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

177. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с раком желудка, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВБП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

178. Диагностический набор по п. 177, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченных пациентов с раком желудка, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

179. Способ производства диагностического набора по п. 177 или 178, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

180. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с почечно-клеточной карциномой, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВБП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

181. Диагностический набор по п. 180, отличающийся тем, что обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости, если пациент получает лечение с применением эффективного количества комбинации антагониста с-met и антагониста VEGF.

182. Диагностический набор по п. 180, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченного пациента с почечно-клеточной карциномой, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

183. Способ производства диагностического набора по любому из пп. 180-182, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

184. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с гепатоцеллюлярной карциномой, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВБП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

185. Диагностический набор по п. 184, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченного пациента с гепатоцеллюлярной карциномой, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

186. Способ производства диагностического набора по п. 184 или 185, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.

187. Диагностический набор, содержащий один или более реагентов для определения экспрессии биомаркера HGF в образце от ранее пролеченного пациента с саркомой, причем обнаружение высокого уровня биомаркера HGF предполагает улучшение показателей выживаемости (например, ВБП и/или ОВ), если пациент получает лечение с применением эффективного количества антагониста с-met.

188. Диагностический набор по п. 187, дополнительно содержащий инструкции по применению набора для выбора антагониста с-met с целью лечения ранее пролеченных пациентов с саркомой, если определяется высокий уровень биомаркера HGF.

189. Способ производства диагностического набора по п. 187 или 188, включающий совмещение в упаковке фармацевтической композиции, содержащей противораковый препарат, и листка-вкладыша, в котором указывается, что фармацевтическая композиция предназначена для лечения пациента с раком на основе экспрессии биомаркера HGF.