

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 050376

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2025.07.02

(21) Номер заявки  
202292292

(22) Дата подачи заявки  
2021.02.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)  
*C07K 16/40* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПРОПУСК  
ЭКЗОНА 14 В c-Met

---

(31) 62/975,406

(32) 2020.02.12

(33) US

(43) 2022.10.21

(86) PCT/IB2021/051203

(87) WO 2021/161262 2021.08.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Кноблаух Роланд, Мурс Шери, Лакер  
Сильви (US)

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) US-A1-20180057595  
US-A1-20140141000  
US-A1-20190371432

---

(57) Настоящее изобретение относится к лечению испытуемых с раком, имеющим мутации, вызывающие пропуск экзона 14 в c-Met.

---

050376

B1

050376

B1

### **Перекрестная ссылка на смежные заявки**

Настоящее изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/975,406, поданной 12 февраля 2020 г. Описание упомянутой выше заявки полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

### **Ссылка на перечень последовательностей, поданный в электронном виде**

Настоящее изобретение содержит перечень последовательностей, который подается в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла JBI6242USNP1SEQLIST.TXT и датой создания 19 января 2021 г., размер 19 Кб. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

### **Область изобретения**

Настоящее изобретение относится к лечению испытуемых, имеющих мутации, вызывающие пропуск экзона 14 в c-Met.

### **Уровень техники**

Благодаря тому, что индивидуальные роли рецепторов EGFR и c-Met при онкологических заболеваниях хорошо известны, они представляют собой привлекательные мишени для комбинированной терапии. Оба рецептора передают сигнал через одни и те же пути выживания и антиапоптотические пути (ERK и AKT); таким образом, совместное ингибирование этой пары может ограничивать потенциал активации компенсаторного пути, тем самым повышая общую эффективность.

Мутации в c-Met связаны с рядом видов рака, включая рак почек, желудка, нервной системы, саркомы и рак легких. Мутации, которые приводят к более высокой активности или экспрессии, или делеции сайтов отрицательной регуляции, часто участвуют в этих видах рака. Например, делеция экзона 14 и сайт отрицательной регуляции в Tyr 1003 связаны со значительным процентным содержанием видов мелкоклеточного рака легкого (HMPJ) и аденокарциномы.

Рецидивы или устойчивость к существующим терапевтическим средствам являются обычным явлением. Таким образом, существует потребность в улучшенных терапевтических средствах или комбинации терапевтических средств и биомаркерах стратификации пациентов для разработки более эффективного лечения заболевания, такого как EGFR или c-Met-положительный рак.

### **Сущность изобретения**

В настоящем описании предложен способ лечения испытуемого с раком, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) испытуемому, имеющему рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак, с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met, включающий:

получение биологического образца испытуемого;  
определение наличия или отсутствия мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, в образце;  
введение или обеспечение введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, который, как определено, имеет мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого с раком, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) испытуемому, имеющему рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В одном варианте осуществления в настоящем описании предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак, с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met, включающий:

a) получение биологического образца испытуемого;  
b) определение наличия или отсутствия мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, в образце;  
c) введение или обеспечение введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, который, как определено, имеет мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, причем первый домен содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, второй домен, который связывает c-Met, причем второй домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

В одном варианте осуществления первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй домен, специфически связывающийся с c-Met, содержит VH с SEQ ID

NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

В одном варианте осуществления у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

В одном варианте осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, пальбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, gefитиниб, латиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления испытуемый ранее не проходил лечение.

В одном варианте осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met 14, является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, nF1 R2450\*; RAD50 L597Vfs\*5, MET c.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации c-MET или мутантного KRAS, или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления активирующая EGFR мутация содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746 - A750, делецию R748 - P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asn и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более делеций в экзоне EGFR 20, или одну или более вставок в экзоне EGFR 20, или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A или G12D или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, рак, происходящий из эпителиальных клеток, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или аденокарциному легкого, легочную саркоматоидную карциному или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления способ включает в себя дополнительное получение испытуемым одной или более противораковых терапий.

В одном варианте осуществления одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, латиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В одном варианте осуществления мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию de novo.

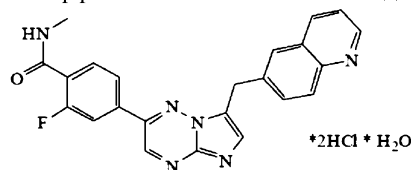
В одном варианте осуществления мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой приобретенную мутацию.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг или 1400 мг.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

В варианте осуществления в описании предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя проведение комбинированной терапии испытуемому, причем комбинированная терапия предусматривает введение испытуемому терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективного количества соединения формулы (II)



(II),

или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую связывающуюся с EGFR тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления первый связывающийся с EGFR домен содержит варируемую область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и варируемую область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй связывающийся с c-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met имеет биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

В одном варианте осуществления соединения формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид - хлорид водорода - воду (1/2/1).

В одном варианте осуществления у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

В одном варианте осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, пальбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления испытуемый ранее не проходил лечение.

В одном варианте осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met 14, является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, nF1 R2450\*, RAD50 L597Vfs\*5, MET c.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации c-MET или мутантного KRAS, или любой их комбинации.

В одном варианте осуществления активирующая EGFR мутация содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746 -

A750, делецию R748 - P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asp и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более делеций в экзоне EGFR 20, или одну или более вставок в экзоне EGFR 20, или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A или G12D или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, рак, происходящий из эпителиальных клеток, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или аденокарциному легкого, легочную саркоматоидную карциному или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления способ включает в себя дополнительное получение испытуемым одной или более противораковых терапий.

В одном варианте осуществления одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefitinib, латиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В одном варианте осуществления мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию de novo.

В одном варианте осуществления мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой приобретенную мутацию.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг или 1400 мг.

В одном варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 1 показана эффективность антитела к EGFR/c-Met (JNJ-372) в модели опухоли, содержащей мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met. Уменьшение опухолей было очевидным у мышей, получавших лечением JNJ-372, тогда как опухоли увеличивались у животных, получавших эрлотиниб или цетуксимаб.

На фиг. 2 показана компьютерная томография на исходном уровне (верхняя панель), через 6 недель лечения (средняя панель) и через 12 недель лечения (нижняя панель) с 1050 мг JNJ-372. Размер опухоли указан в каждой панели.

На фиг. 3А, В показаны средние объемы опухоли (фиг. 3А) и средние массы тела (фиг. 3В) у мышей с опухолями, содержащими мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met (LU2503), получавших JNJ-61186372 (JNJ-372), капматиниб или изотипический контроль; стрелки указывают на прекращение отдельных животных из-за размера опухоли; вертикальная пунктирная линия представляет окончание дозирования.

На фиг. 4А, В показаны средние объемы опухоли (фиг. 4А) и средние массы тела (фиг. 4В) у мышей с опухолями, содержащими мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met (LU2503), получавших JNJ-61186372 (JNJ-372), капматиниб, JNJ-61186372 и капматиниб или изотипический контроль; стрелки указывают на прекращение отдельных животных из-за размера опухоли; вертикальная пунктирная линия представляет окончание дозирования.

На фиг. 5 показаны уровни белка, определенные вестерн-блоттингом, в опухолях LU2503, выращенных у мышей, получавших JNJ-61186372 (JNJ-372), капматиниб, JNJ-61186372 и капматиниб или изотипический контроль.

На фиг. 6А, В показаны уровни белка, определенные вестерн-блоттингом и количественно оцененные с помощью программного обеспечения Image J и нормализованные по  $\beta$ -тубулину, в опухолях

LU2503, выращенных у мышей, получавших JNJ-61186372 ("372"), капматиниб ("кап"), JNJ- 61186372 и капматиниб ("372+кап") или изотипический контроль ("Iso Ctrl").

На фиг. 7А-7С показаны уровни белка, определенные вестерн-блоттингом и количественно оцененные с помощью программного обеспечения Image J и нормализованные по  $\beta$ -тубулину, в опухолях LU2503, выращенных у мышей, получавших JNJ-61186372 ("372"), капматиниб ("кап"), JNJ- 61186372 и капматиниб ("372+кап") или изотипический контроль ("Iso Ctrl").

На фиг. 8 показаны средние объемы опухоли у мышей с опухолями, содержащими мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met (DFCI-440), получавших JNJ-61186372 (JNJ-372), капматиниб, JNJ-61186372 и капматиниб или изотипический контроль.

### **Подробное описание**

#### **Определения**

Все публикации, включая, без ограничений, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном описании, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

Следует понимать, что применяемые в настоящем документе термины предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Все применяемые в данном документе технические и научные термины, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное обычному специалисту в области, к которой относится изобретение.

В данном документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении для проверки настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе. При описании и изложении формулы настоящего изобретения будут применяться следующие термины.

В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде "А, В или С", следует интерпретировать как список, включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

При использовании в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если содержание текста четко не указывает на иное. Так, например, ссылка на "клетку" включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

Соединительный термин "и/или" между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены "и/или", первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Вторым вариантом относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина "и/или" в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина "и/или".

Переходные термины "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" предназначены для обозначения их по существу общепринятых патентных значений; т.е. (i) термин "содержащий", который является синонимом терминам "включающий", "содержащий" или "характеризующийся", является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) термин "состоящий из" исключает любые элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) термин "состоящий преимущественно из" ограничивает объем пункта формулы изобретения конкретными материалами или этапами "и теми, которые не оказывают существенного влияния на основную(ые) и новую(ые) характеристику(и)" заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы "содержащий" (или его эквивалентов), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы "состоящий из" и "состоящий по существу из".

Термины "совместное введение", "введение", "введение в комбинации с", "в комбинации с" и т.п. включают введение выбранных терапевтических агентов или лекарственных препаратов одному пациенту и подразумевают включение схем лечения, в которых терапевтические агенты или лекарственные препараты вводят одним и тем же или разными способами или в одно и то же или в разное время.

Термин "выделенный" относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды, полипептидные векторы или вирусы), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы формировались, такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин "выделенное" относится к антителу, которое по существу не содержит иных клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает молекулы, которые выделены с большей чистотой, такой как 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% чистой.

Термины "лечить", "лечение" или "терапия" заболевания или расстройства, такого как рак, относятся к достижению одной или более следующих целей: уменьшение тяжести и/или продолжительности расстройства, замедление нарастания выраженности симптомов, характерных для этого расстройства, ограничение или предотвращение рецидива расстройства у испытуемых, которые ранее страдали расстройством, либо ограничение или предотвращение рецидива симптомов у испытуемых с ранее проявлявшимися симптомами расстройства.

Термины "предотвращать", "предотвращение", "предупреждение" или "профилактика" заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения у испытуемого расстройства.

Термины "постановка диагноза" или "диагностирование" относятся к способам определения того, страдает ли испытуемый данным заболеванием или состоянием, или может ли данное заболевание или состояние развиться в будущем, или может ли испытуемый ответить на лечение ранее диагностированного заболевания или состояния, т. е. стратификации популяции пациентов по вероятности ответа на лечение. Диагноз, как правило, ставит врач на основании общих указаний по диагностированию заболевания или других критериев, которые указывают на вероятность ответа испытуемого на конкретное лечение.

Термины "отвечающий на лечение", "ответ на лечение" или "вероятный ответ на лечение" относятся к любому виду улучшения или положительного ответа на лечение, такому как ослабление или облегчение одного или более симптомов, смягчение заболевания, стабилизация состояния заболевания (т. е. отсутствие ухудшения), предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение течения заболевания и ремиссия (частичная или полная), как обнаруживаемая, так и не обнаруживаемая.

Термин "впервые диагностированный" относится к испытуемому, у которого диагностирован рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, который еще не получал лечения множественной миеломы.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к некоторому количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела испытуемого, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у испытуемого желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают, например, улучшенное самочувствие пациента.

Термин "рефрактерный" относится к заболеванию, которое не реагирует на лечение. Рефрактерное заболевание может быть устойчивым к лечению до или в начале лечения или рефрактерное заболевание может стать устойчивым во время лечения.

Термин "рецидивирующий" относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения в результате предшествующего лечения терапевтическим средством.

Термин "испытуемый" включает любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин "животное, не относящееся к человеку" включает всех позвоночных, например млекопитающих и немлекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии, рептилии и т.д. Термины "испытуемый" и "пациент" в настоящем документе применяются взаимозаменяемо.

Термин "около" означает "в пределах приемлемого диапазона ошибки" для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин "около" означает "в пределах одного среднеквадратичного отклонения" в соответствии с практикой, принятой в данной области, или "в диапазоне до 5%", в зависимости от того, что больше.

Термин "рак" относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению) в другие области тела пациента.

Термин "рак, экспрессирующий EGFR или c-Met" относится к раку с обнаруживаемой экспрессией EGFR или c-Met или мутацией или амплификацией EGFR или c-Met. Экспрессию EGFR или c-Met, амплификацию и статус мутации можно обнаруживать известными способами, такими как секвенирование, флуоресцентная гибридизация *in situ*, иммуногистохимический анализ, проточная цитометрия или вестерн-блоттинг с использованием проб биопсии опухоли или проб крови. Экспрессию можно также обнаруживать секвенированием циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК).

Термин "рецептор эпидермального фактора роста" или "EGFR" относится к человеческому EGFR (также известному как FIERI или ErbB1 (Ullrich et al., Nature 309:418-425, 1984) с аминокислотной последовательностью, представленной в каталоге базы генетических данных под номером NP\_005219), а также к их вариантам природного происхождения.

Термин "рецептор фактора роста гепатоцитов" или "c-Met", или "Met" в настоящем документе относится к c-Met человека с аминокислотной последовательностью, представленной под номером доступа в

Genbank: NP\_001120972, и ее природными вариантами.

Термины "биспецифическое антитело к EGFR/c-Met" или "биспецифическое к EGFR/c-Met антитело" относятся к биспецифическому антителу с первым доменом, специфически связывающимся с EGFR, и вторым доменом, специфически связывающимся с c-Met. Домены, специфически связывающиеся с EGFR и c-Met, как правило, представляют собой пары VH/VL, а биспецифическое антитело к EGFR/c-Met является одновалентным в отношении связывания с EGFR и c-Met.

Термины "специфическое связывание", или "специфически связывает", или "связывает" относятся к связыванию антитела с антигеном или эпитопом в пределах антигена с большей аффинностью, чем у других антигенов. Как правило, антитело связывается с антигеном или эпитопом в пределах антигена с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) около  $5 \times 10^{-8}$  М или менее, например около  $1 \times 10^{-9}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-10}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-11}$  М или менее или около  $1 \times 10^{-12}$  М или менее, как правило, с  $K_D$ , которая по меньшей мере в сто раз ниже его  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином). Константу диссоциации можно измерять с помощью общеизвестных методов. Однако антитела, которые связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут иметь перекрестную реактивность к другим родственным антигенам, например к такому же антигену от других биологических видов (гомологов), например человека или обезьяны, например *Macaca fascicularis* (яванского макака) или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Если моноспецифическое антитело связывает один антиген или один эпитоп, биспецифическое антитело связывает два разных антигена или два разных эпитопа.

Термин "антитела" подразумевается в широком значении и включает молекулы иммуноглобулинов, в том числе моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, например биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. п. антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. "Полноразмерные антитела" состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными связями, а также из их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из варибельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из варибельной области (VL) легкой цепи и константной области (CL) легкой цепи. Области VH и VL можно дополнительно подразделять на области гиперварибельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от аминок-карбоксии-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

Термин "определяющие комплементарность области (CDR)" относится к области антител, которые связывают антиген. CDR можно определить с помощью различных схем, например, по Кабат (Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211-50) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901-17), IMGT (Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77) и AbM (Martin and Thornton (1996) J Biol Chem 271: 800-15). Описано соответствие между различными схемами и нумерациями варибельных областей (см., например, Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, (2001) J Mol Biol 309:657-70; база данных International ImMunoGeneTics (IMGT); веб-ресурсы, <http://www.imgt.org>). Для разметки CDR можно использовать доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Используемые в настоящем документе термины "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" и "LCDR3" включают CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабат, Чотиа, IMGT или AbM, если в описании явным образом не указано иное.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к пяти основным классам - IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов можно отнести к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, варибельные домены IgNAR акулы, адаптированные к верблюду VH-домены, минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих CDR-области антитела, например участки FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, а также LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL можно объединять в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными одноцепочечными конструктами антител с образованием



моновалентного антигенсвязывающего сайта, такими как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в международных патентных публикациях №№ WO 1998/44001, WO 1988/01649, WO 1994/13804 и WO 1992/01047.

Термин "моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из по существу гомогенной популяции молекул антител, т. е. отдельных антител, составляющих популяцию, идентичных за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или дезамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или дезамидирование глутамина. Моноклональные антитела обычно связывают один антигенный эпитоп. Биспецифические моноклональные антитела связываются с двумя разными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например биспецифическим, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

Термин "рекомбинантный" относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

Термин "биспецифический" относится к антителу, которое специфически связывается с двумя разными антигенами или двумя разными эпитопами в пределах одного антигена. Биспецифическое антитело может иметь перекрестную реактивность с другими родственными антигенами, например таким же антигеном от других видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca cynomolgus* (яванский макак, крабоед) или *Pan troglodytes*, или может связывать эпитоп, который имеется в двух или более разных антигенах.

Термин "антагонист" или "ингибитор" относится к молекуле, которая при связывании с клеточным белком подавляет по меньшей мере одну реакцию или тип активности, индуцируемые естественным лигандом белка. Молекула является антагонистом при подавлении по меньшей мере одной реакции или типа активности на по меньшей мере около 20, 30, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% по сравнению с подавлением по меньшей мере одной реакции или типа активности в отсутствие антагониста (например, отрицательный контроль) или при наличии статистически значимого подавления по сравнению с подавлением в отсутствие антагониста.

Термин "ингибитор оси PD-(L)" относится к молекуле, которая ингибирует сигнализацию PD-1 на нижерасположенных участках. Ингибитор оси PD-(L)1 может представлять собой молекулу, которая связывается с PD-1, PD-L1 или PD-L2.

Термин "биологический образец" относится к сбору аналогичных текучих сред, клеток или тканей, выделенных из организма испытуемого, а также к текучим средам, клеткам или тканям, находящимся внутри испытуемого. Примерами проб являются биологические текучие среды, такие как кровь, сыворотка и серозные текучие среды, плазма, лимфа, моча, слюна, кистозная текучая среда, слезы, кал, мокрота, слизистые выделения секреторных тканей и органов, влагалищные выделения, асцитная жидкость, текучие среды в плевре, перикарде, брюшине, брюшной и других полостях тела, текучие среды, собранные посредством смыва из бронхов, синовиальная текучая среда, жидкие растворы, контактировавшие с испытуемым или биологическим источником, например среда для культуры клеток и органов, включая кондиционированную среду клеток и органов, промывные жидкости и т.п., биоптаты тканей, биопсии опухолевых тканей, пробы опухолевых тканей, аспираты, взятые тонкой иглой, ткань после хирургической резекции, культуры органов или культуры клеток.

Термины "низкофукозный" или "с низким содержанием фукозы", используемые в изобретении, относятся к антителам с содержанием фукозы около 1-15%.

Термин "нормальнофукозный" или "с нормальным содержанием фукозы" в настоящем документе относится к антителам с содержанием фукозы более около 50%, как правило, более около 80% или более около 85%.

Термин "делеция экзона 14 в c-Met" или "мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met" относится к гену c-Met, который мутирован для удаления по меньшей мере части экзона 14 в c-Met, или к транскрипту c-Met, который сплайсировали для удаления по меньшей мере части экзона 14 в c-Met. Удаленная часть может включать в себя часть, кодирующую сайт отрицательной регуляции Tyr 1003 в околочелюстной области белка c-Met. Область экзона 14 гена c-Met включает нуклеотиды 3284-3424 в полноразмерных нуклеотидных последовательностях под номером доступа в GenBank NM\_000245 или остатки 964-1009 в полноразмерных аминокислотных последовательностях c-Met под номером доступа в GenBank NP\_000236. Различные мутации на уровне ДНК могут привести к пропуску экзона 14 (см., например, Kong-Beltran et al. (2006) Cancer Res. 66; Dhanasekharan et al. (2014) Nature Communication 10:1038; Awad et al., J Clin Oncology 34: 721, 2016). Экзон 14 в c-Met кодирует 47 аминокислот.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей активный ингредиент, такой как биспецифическое к EGFR/c-Met антитело, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, или такой как ингибитор ТК EGFR капацитиниб, или сольват, гидрат, таутомер, или ее фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "эксципиент" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, за исключением активного ингредиента, который нетоксичен для испытуемого. Фармацевтически приемлемый носитель включает, без ограничений, буфер, стабилизатор или консервант. Фармацевтически приемлемый носитель включает, без ограничений, разбавитель, разрыхлитель или скользящее вещество; или разбавитель, разрыхлитель, смачивающий агент, скользящее вещество или смазывающее вещество.

Термины "сольваты" и "гидраты" относятся к формам с добавлением растворителя, которые в состоянии образовывать соединения настоящего изобретения, в результате многокомпонентный состав содержит и молекулу хозяина (например, соединение формулы (I) или его соль) и гостевую молекулу (вода ("гидрат") или другой растворитель ("сольват")), включенную в структуру.

Термин "таутомерный" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам различной энергии, которые можно взаимно трансформировать через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, например кето-енольная или имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

Способы по описанию.

JNJ-61186372 (JNJ-372) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met IgG1, также известное как амивантамаб, описанное в патенте США № 9,593,164.

Данное описание основано по меньшей мере частично на заключении о том, что JNJ-372 эффективен при лечении испытуемых, имеющих мутацию, вызывающую пропуск экзона в c-Met.

Мутации, вызывающие пропуск экзона 14 в c-Met, включают точечные мутации, вставки, делеции и сложные мутации, такие как комбинации вставок и делеций, которые затрагивают акцепторные или донорные сайты сплайсинга и вызывают внутрикаркасный пропуск экзона 14, что приводит к делеции околомембранного домена c-Met, известного отрицательного регуляторного домена c-Met (см., например, Descartries et al., J Thoracic oncology 13: 1873-1883, 2018), в результате чего образуется конститутивно активный c-Met. Было описано более 160 мутаций, влияющих на экзон 14 в c-Met (см., например, Cortot et al., J Natl Cancer Inst 109: djw262, 2017). Мутации, вызывающие пропуск экзона 14 в c-Met, можно идентифицировать с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) образцов пациентов. Мутации, вызывающие пропуск экзона 14, могут возникать de novo или как мутации в результате резистентности к предшествующему лечению, например к TKI 3 -го поколения. Экзон 14 в c-Met кодирует аминокислотную последовательность DLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPE (SEQ ID NO: 21).

В настоящем описании предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) испытуемому, имеющему рак, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

Виды рака, при которых были идентифицированы мутации, вызванные пропуском экзона 14 в c-Met, включают в себя рак легких, рак желудка, колоректальный рак и рак головного мозга, такой как немелкоклеточный рак легкого (HMPJ), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), аденокарцинома легкого и легочная саркоматоидная карцинома (PSC). Любой другой рак, содержащий мутацию, вызывающую пропуск экзона c-Met, также можно лечить с биспецифическим к EGFR/c-Met антителом по настоящему изобретению.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак легких, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему рак легких, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего HMPJ, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему HMPJ, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего SCLC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему SCLC, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего аденокарциному легкого, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического анти-

тела к EGFR/c-Met испытываемому, имеющему аденокарциному легкого, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытываемого, имеющего PSC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытываемому, имеющему PSC, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытываемого, имеющего рак желудка, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытываемому, имеющему рак желудка, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытываемого, имеющего колоректальный рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытываемому, имеющему колоректальный рак, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытываемого, имеющего рак головного мозга, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытываемому, имеющему рак головного мозга, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытываемого, имеющего рак, с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met, включающий: получение биологического образца испытываемого; определение наличия или отсутствия мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, в образце; введение или обеспечение введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытываемому, который, как определено, имеет мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец крови.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой биоптат опухолевого образования.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, причем первый домен содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6; а второй домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

В одном варианте осуществления первый связывающийся с EGFR домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) SEQ ID NO: 13 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14; и второй связывающийся с c-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит биантенную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

Антитела с пониженным содержанием фукозы могут быть получены с помощью различных способов, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозирования, несущих Fc-олигосахариды типа 2-антеннального комплекса, такими способами, как контроль осмоляльности культуральной среды (Konno et al., *Cytotechnology* 64:(249-65, 2012), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields et al., *J Biol Chem* 277:26733-26740, 2002), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier et al., *MAbs*;2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применение линии клеток гибридомы крыс YB2/0 в качестве линии клеток-хозяев (Shinkawa et al., *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003), введение малой интерферирующей РНК, специфичной к гену 1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) (Mori et al., *Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004), или коэкспрессия  $\beta$ -1,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и  $\alpha$ -маннозидазы II комплекса Гольджи, или применение сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara et al., *J Biol Chem* 281:5032-5036, 2006, Ferrara et al., *Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006; Xhou et al., *Biotechnol Bioeng* 99:652-65, 2008). В целом снижение







который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения испытуемого, имеющего SCLC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему SCLC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1 и содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения испытуемого, имеющего аденокарциному легких, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему аденокарциному легких, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1 и содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак желудка, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему рак желудка, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1 и содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения испытуемого, имеющего колоректальный рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему колоректальный рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1 и содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак головного мозга, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему рак головного мозга, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1 и содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает с-Met, причем первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/с-Met представляет собой изотип IgG1. Некоторые вариации существуют в пределах константного домена IgG1 (например, хорошо известные аллотипы) с вариациями в положениях 214, 356, 358, 422, 431, 435 или 436 (нумерация остатков в соответствии с нумерацией EU) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы). Биспецифическое антитело к EGFR/с-Met, может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак легких, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met испытуемому, имеющему рак легких, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содер-



жит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего HMPJL, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему HMPJL, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего SCLC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему SCLC, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего аденокарциному легкого, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему аденокарциному легкого, которая является положительной в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего PSC, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему PSC, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак желудка, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему рак желудка, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего колоректальный рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему колоректальный рак, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В настоящем описании также предложен способ лечения испытуемого, имеющего рак головного мозга, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, имеющему рак головного мозга, который является положительными в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19, и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый приобрел мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met, в результате лечения одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый приобрел мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met, в результате лечения ингибитором киназы.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый приобрел мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met, в результате лечения ингибитором киназы EGFR.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый приобрел мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met, в результате лечения ингибитором киназы c-Met.

В некоторых вариантах осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.



В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотитиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения испытуемый является резистентным или приобрел резистентность к ингибитору EGFR. Примерами ингибиторов EGFR, к которым рак может приобрести резистентность, являются антитела к EGFR цетуксимаб (ERBITUX®), пантинумаб (VECTIBIX®), матузумаб, нимотузумаб, низкомолекулярные ингибиторы EGFR эрлотиниб (TARCEVA®), gefитиниб (IRESSA®), EKB-569 (пелитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR), пан-ErbB и другие ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, лапатиниб (ингибитор EGFR и HER2), пелитиниб (ингибитор EGFR и HER2), вандетаниб (ZD6474, ZASTIMA™, EGFR, ингибитор тирозинкиназы VEGFR2 и RET), PF00299804 (дакомитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), CI-1033 (необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-erbB), афатиниб (BIBW2992, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), AV-412 (двойной ингибитор EGFR и ErbB2), EXEL-7647 (ингибитор EGFR, ErbB2, GEVGR и EphB4), CO-1686 (необратимый мутант-селективный ингибитор тирозинкиназы EGFR), AZD9291 (необратимый мутант-селективный ингибитор EGFR) и FDCI-272 (нератиниб, необратимый ингибитор EGFR/ErbB2).

Для определения того, имеет ли испытуемый резистентность, приобретенную резистентность или предрасположенность к приобретению резистентности к противораковой терапии, можно использовать различные качественные и/или количественные способы. Симптомы, которые могут быть связаны с резистентностью к противораковой терапии, включают ухудшение или отсутствие улучшения состояния здоровья пациента, увеличение размера опухоли, прекращение или замедление торможения роста опухоли и/или распространение раковых клеток в организме из одного места к другим органам, тканям или клеткам. Показателем того, что у испытуемого развилась резистентность или имеется предрасположенность к развитию резистентности к противораковой терапии, также может быть повторное появление или ухудшение различных симптомов, связанных с раком, таких как анорексия, когнитивные расстройства, депрессия, одышка, утомляемость, гормональные нарушения, нейтропения, боль, периферическая нейропатия и половая дисфункция. Симптомы, связанные с раковым заболеванием, могут варьироваться в зависимости от типа ракового заболевания. Например, симптомы, связанные с раком шейки матки, могут включать аномальное кровотечение, атипичные обильные влагалищные выделения, тазовую боль, не связанную с нормальным менструальным циклом, боль в мочевого пузыре или боль при мочеиспускании, кровотечение в период между регулярными менструальными периодами, боль после полового акта, вагинального душа или обследования тазовых органов. Симптомы, связанные с раком легких, могут включать устойчивый кашель, откашливание крови, нехватку дыхания, дыхание с присвистом и болью в груди, потерю аппетита, ненамеренную потерю массы тела и утомляемость. Симптомы рака печени могут включать потерю аппетита и веса, боль в животе, особенно в верхней правой части живота, которая может отдавать в спину и плечо, тошноту и рвоту, общую слабость и усталость, увеличение печени, вздутие живота (асцит) и желтую окраску кожи и белков глаз (желтуха). Специалист-онколог может легко идентифицировать симптомы, связанные с конкретным типом рака.

Примерами ингибиторов оси PD-(L)1 являются антитела, связывающиеся с PD-1, такие как ниволумаб (OPDIVO®), пембролизумаб (KEYTRUDA®), синтилимаб, цемипликамаб (LIBTAYO®), триполимаб, тиснолизумаб, спартализуамаб, камрелизуамаб, достралимаб, генолимизумаб или цетрелимаб, или антитела, связывающиеся с PD-L1, такие как антитела к PD-L1, например, энвафолимаб, атезолизумаб (TECENTRIQ®), дурвалумаб (IMFINZI®) и авелумаб (BAVENCIO®).

Антитела можно приобрести через уполномоченного дистрибьютора или аптеки. Структуры аминокислотных последовательностей малых молекул можно найти в документах USAN и/или INN из реестра CAS.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый ранее не проходил лечение.

В некоторых вариантах осуществления мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию de novo.

В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met 14, является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, nF1 R2450\*, RAD50 L597Vfs\*5, MET c.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации

EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации с-MET или мутантного KRAS, или любой их комбинации.

Активирующие EGFR мутации, которые могут быть связаны с раком, включают точечные мутации, делеционные мутации, вставочные мутации, инверсии или амплификации генов, которые приводят к увеличению по меньшей мере одной биологической активности EGFR, такой как повышенная тирозинкиназная активность, образование гомодимеров и гетеродимеров рецепторов, усиленное связывание с лигандом и т.д. Мутации могут быть локализованы в любой части гена EGFR или регуляторной области, связанной с геном EGFR, и включать мутации в экзоне 18, 19, 20 или 21 или мутации в киназном домене. Другие примеры активирующих EGFR мутаций известны в данной области (см. патентная публикация США № US 2005/0272083). Информация о EGFR и других рецепторах ErbB, включая гомо- и гетеродимеры рецепторов, лиганды рецепторов, сайты аутофосфорилирования и сигнальные молекулы, участвующие в опосредованной ErbB передаче сигналов, известна в данной области (см. Hynes и Lane, *Nature Reviews Cancer* 5: 341-354, 2005).

В некоторых вариантах осуществления активирующая EGFR мутация содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746 - A750, делецию R748 - P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asn и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более делеций в экспоненте EGFR 20, или одну или более вставок в экзоне EGFR 20, или любую их комбинацию. Испытуемые с мутациями в экзоне EGFR 20 (вставка одной или более аминокислот по существу устойчива к ингибиторам тирозинкиназы (TKI) EGFR (см. международную патентную публикацию № WO 2018/094225).

Примеры активирующих мутаций гена с-Met включают точечные мутации, мутации в форме делеций, вставочные мутации, инверсии или амплификации генов, которые приводят к увеличению по меньшей мере одной биологической активности белка с-Met, такой как повышенная тирозинкиназная активность, образование гомодимеров и гетеродимеров рецепторов, усиленное связывание с лигандом и т.п. Мутации могут быть расположены в любой части гена с-Met или регуляторных участках, связанных с геном, например, мутации в киназном домене с-Met. Примеры активирующих с-Met мутаций представляют собой мутации по положениям остатков N375, V13, V923, R175, V136, L229, S323, R988, S1058/T1010 и E168. Способы обнаружения мутаций или амплификации генов EGFR и с-Met хорошо известны.

В некоторых вариантах осуществления мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A или G12D или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает в себя рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, происходящий из эпителиальных клеток рак, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак головного мозга. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает эпителиально-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, вклю-

чает рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак глотки. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак носа. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак кожи. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак ротовой полости. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак языка. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак влагалища. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак селезенки. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак яичка. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак тимуса. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах осуществления рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met, включает спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения HMPJL включает плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления клетки HMPJL имеют эпителиальный фенотип. В некоторых вариантах осуществления HMPJL имеет приобретенную резистентность к лечению с использованием одного или более ингибиторов EGFR.

В HMPJL конкретные мутации гена EGFR связаны с высокой частотой ответа (70-80%) на ингибиторы тирозинкиназы EGFR (EGFR-TKI). Делеция аминокислот 5 в экзоне 19 или точечная мутация L858R в EGFR связаны с чувствительностью к EGFR-TKI (Nakata и Gotoh, Expert Opin Ther Targets 16: 771-781, 2012). Данные мутации приводят к лиганд-независимой активации киназной активности EGFR. Активирующие EGFR мутации наблюдаются у 10-30% пациентов с HMPJL, и они значительно больше распространены у восточных азиатов, женщин, никогда не куривших людей и пациентов с гистологией, характерной для аденокарциномы (Janne and Johnson Clin Cancer Res 12(14 Suppl): 4416s-4420s, 2006). Амплификация гена EGFR также сильно коррелирует с ответом после лечения EGFR-TKI (Cappuzzo et al., J Natl Cancer Inst 97:643-55, 2005). Вставки в экзоне 20 EGFR связаны с резистентностью к TKI EGFR.

Хотя большинство пациентов с HMPJL с мутациями EGFR изначально отвечают на терапию TKI EGFR, практически у всех развивается резистентность, предотвращающая устойчивый ответ. У 50-60% пациентов резистентность развивается из-за точечной мутации второй локализации в киназном домене EGFR (T790M). Почти 60% всех опухолей, ставших резистентными к ингибиторам тирозинкиназы EGFR, увеличивают экспрессию с-Met, амплификацию гена с-Met или увеличивают его единственный известный лиганд HGF (Turke et al., Cancer Cell, 17:77-88, 2010).

В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно получает одну или более противо-раковых терапий.

В некоторых вариантах осуществления одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор с-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор с-Met. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет

собой ингибитор HER2. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER3. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER4. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор VEGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор AXL.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотитиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой гефитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой лапатиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой вандетаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой афатиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой лазертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой позитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой криотитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой кабозантиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой капматиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой акситиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ленватиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой нинтеданиб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой регорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой пазопаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сунитиниб.

Противораковые терапии, которые можно использовать в комбинации с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met в способах настоящего описания, включают в себя любое одно или более из химиотерапевтических лекарственных препаратов или других противораковых терапевтических агентов, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические препараты представляют собой химические соединения, используемый в лечении рака, и включают ингибиторы роста или другие цитотоксические агенты, и включают алкилирующие средства, антиметаболические средства, ингибиторы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы роста сосудов и т. п. Примеры химиотерапевтических препаратов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦИТОКСАН®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотик, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновую кислоту; триазикивон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндесин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представители семейства таксоидов или таксанов, такие как паклитаксел (ТАКСОЛ®) доцетаксел (ТАКСОТЕР®) и их аналоги; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; ви-

норелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR®), сунитиниб (SUTENT®), пазопаниб (VOTRIENT™), тоцераниб (PALLADIA™), вандетиниб (ZACTIMA™), педираниб (RECENTIN®), регорафениб (BAY 73-4506), акситиниб (AG013736), лестауртиниб (CEP-701), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), афатиниб (BIBW 2992), лапатиниб (TYKERB®), нератиниб (HKI-272) и т. п. и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых указанных выше соединений. Кроме того, данное определение включает антигормональные агенты, действие которых направлено на регуляцию или ингибирование действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (FARESTON®); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленного выше. Другие традиционные химические соединения цитотоксического действия, описанные в Wiemann et al., 1985, в *Medical Oncology* (Calabresi et al., eds.), Chapter 10, McMillan Publishing, также применимы к способам настоящего изобретения.

#### Введение.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met может быть введено в фармацевтически приемлемый носитель. Термин "носитель" относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или несущей среде, с которыми вводят антитело по изобретению. Такие несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, для получения биспецифического антитела к EGFR/c-Met можно использовать 0,4% солевой раствор и 0,3% глицин. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Их можно стерилизовать с применением хорошо известных стандартных методик стерилизации (например, фильтрации). Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, а для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие вспомогательные вещества. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например сывороточный альбумин человека, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, в особенности см. стр. 958-989.

Способом введения может быть любой приемлемый путь доставки биспецифического антитела к EGFR-c-Met испытуемому, такой как парентеральное введение, например внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутривенное или подкожное, легочное, трансмукозальное (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное введение) с использованием такой лекарственной формы, как таблетки, капсулы, растворы, порошки, гели, гранулы; и введение антитела, содержащегося в шприце, имплантированном устройстве, осмотическом насосе, картридже, микронасосе; или же с помощью других средств, которые хорошо известны в данной области и очевидны для квалифицированного специалиста. Локализованное введение можно обеспечить, например, посредством доставки в опухоль, сустав, бронхи, брюшную полость, капсулу, хрящ, полость, мозжечок, желудочек мозга, толстую кишку, шейку матки, желудок, печень, миокард, кость, таз, перикард, полость живота, плевру, предстательную железу, легкие, прямую кишку, почку, сетчатку, позвоночник, суставную сумку, грудную клетку, матку, сосуд, внутрь мочевого пузыря, поврежденную ткань, вагинально, ректально, буккально, сублингвально, интраназально или трансдермально.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 200, около 210, около 220, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360, около 370, около 380, около 390, около 400, около 410, около 420, около 430, около 440, около 450, около 460, около 470, около 480, около 490, около 500, около 510, около 520, около 530, около 540, около 550, около 560, около 570, около 580, около 590, около 600, около 610, около 620, около 630, около 640, около 650, около 660, около 670, около 680, около 690, около 700, около 710, около 720, около 730, около 740, около 750, около 760, около 770, около 780, около 790, около 800, около 810, около 820, около 830, около 840, около 850, около 860, около 870, около 880, около 890, около 900, около 910, около 920, около 930, около 940, около 950, около 960, около 970, около 980, около 990, около 1000, около 1010, около 1020, около 1030, около 1040, около 1050, около 1060, около 1070, около 1080, около 1090, около 1100, около 1110, около 1120, около 1130, около 1140, около 1150, около 1160, около 1170, около 1180, около 1190, около 1200, около 1210, около 1220, около 1230, около 1240,

около 1250 , около 1260 , около 1270 , около 1280 , около 1290 , около 1300 , около 1310 , около 1320 , около 1330 , около 1340 , около 1350 , около 1360 , около 1370 , около 1380 , около 1390 , около 1400 , около 1410 , около 1420 , около 1430 , около 1440 , около 1450 , около 1460 , около 1470 , около 1480 , около 1490 , около 1500 , около 1510 , около 1520 , около 1530 , около 1540 , около 1550 , около 1560 , около 1570 , около 1580 , около 1590 , около 1600 , около 1610 , 1620 , около 1630 , около 1640 , около 1650 , около 1660 , около 1670 , около 1680 , около 1690 , около 1700 , около 1710 , около 1720 , около 1730 , около 1740 , около 1750 , около 1760 , около 1770 , около 1780 , около 1790 , около 1800 , около 1810 , около 1820 , около 1830 , около 1840 , около 1850 , около 1860 , около 1870 , около 1880 , 1890 , около 1900 , около 1910 , около 1920 , около 1930 , около 1940 , около 1950 , около 1960 , около 1970 , около 1980 , около 1990 или около 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг, около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 750 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 850 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 900 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 950 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1150 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1250 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1300 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1350 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в четыре недели.

В отношении комбинированных терапий один или более противораковых средств можно вводить с помощью рекомендуемых доз и дозировок противоракового средства.

Создание биспецифических антител к EGFR/c-Met, используемых в способах изобретения

Примером биспецифического антитела к EGFR/c-Met, которое можно применять в способах изобретения, является JNJ-372. JNJ-372 характеризуется следующими аминокислотными последовательностями:

Плечо, связывающееся с EGFR.

> SEQ ID NO: 1 (HCDR1; плечо, связывающееся с EGFR)  
TYGMH

> SEQ ID NO: 2 (HCDR2; плечо, связывающееся с EGFR)  
VIWDDGSYKYYGDSVKG

> SEQ ID NO: 3 (HCDR3; плечо, связывающееся с EGFR)  
DGITMVRGVMKDYFDY

> SEQ ID NO: 4 (LCDR1; плечо, связывающееся с EGFR)  
RASQDISSALV

> SEQ ID NO: 5 (LCDR2; плечо, связывающееся с EGFR)  
DASSLES

> SEQ ID NO: 6 (LCDR3; плечо, связывающееся с EGFR)  
QQFNSYPLT

> SEQ ID NO: 7 (HCDR1; плечо, связывающееся с c-Met)  
SYGIS

> SEQ ID NO: 8 (HCDR2; плечо, связывающееся с c-Met)  
WISAYNGYTNYAQKLQG

> SEQ ID NO: 9 (HCDR3; плечо, связывающееся с c-Met)  
DLRGTYFDY

> SEQ ID NO: 10 (LCDR1; плечо, связывающееся с c-Met)  
RASQGISNWLA

> SEQ ID NO: 11 (LCDR2; плечо, связывающееся с c-Met)  
AASSLLS

> SEQ ID NO: 12 (LCDR3; плечо, связывающееся с c-Met)  
QQANSFPIT

> SEQ ID NO: 13 (VH; плечо, связывающееся с EGFR)  
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDG  
SYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKD  
YFDYWGQGLTVTVSS

> SEQ ID NO: 14 (VL; плечо, связывающееся с EGFR)  
AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVP  
SRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK

> SEQ ID NO: 15 (VH; плечо, связывающееся с c-Met)  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYN  
GYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTYFDYWG  
QGLTVTVSS



> SEQ ID NO: 16 (VL; плечо, связывающееся с c-Met)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGV  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK

> SEQ ID NO: 17 HC1

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDG  
SYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKD  
YFDYWGQGTLLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN  
SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV  
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SPGK

> SEQ ID NO: 18 LC1

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES  
SRFSGSESGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS  
VFIFP  
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS  
TYSLS  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

> SEQ ID NO: 19 HC2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYN  
GYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWG  
QGTLLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV  
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK  
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP  
APIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SPGK

> SEQ ID NO: 20 LC2

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGV  
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPS  
VFIFP  
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS  
TYSLS  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Другие общедоступные биспецифические антитела к EGFR/c-Met также могут быть применены в способах по настоящему описанию, если они демонстрируют аналогичные характеристики по сравнению с JNJ-372, как описано в патенте США № 9,593,164. Биспецифические антитела к EGFR/c-Met, которые могут быть применены в способах по настоящему описанию, также могут быть получены путем объединения общедоступных доменов VH/VL, связывающих EGFR, и доменов VH/VL, связывающих c-Met, и испытания полученных биспецифических антител в отношении их характеристик, как описано в патенте США № 9,593,164.

Биспецифические антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах настоящего описания, можно получить, например, путем обмена Fab-плечами (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами, вводя в СНЗ-интерфейс тяжелой цепи в каждой полумолекуле замены, способствующие образованию гетеродимера из двух полумолекул антител, имеющих разную специфичность, либо *in vitro* в бесклеточной среде, либо с использованием совместной экспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции дисульфидной изомеризации и диссоциации-

ассоциации СНЗ-доменов.

Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных областях исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй молекулы исходного моноспецифического антитела, и одновременно СНЗ-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации-ассоциации. СНЗ-домены Fab-плеч можно конструировать с возможностью обеспечения гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два Fab-плеча, или полумолекулы, каждое из которых связывается с отдельным эпитопом, т.е. эпитопом на EGFR и эпитопом на c-Met. Например, биспецифические антитела по изобретению могут быть получены с использованием технологии, описанной в международных патентных публикациях № WO 2011/131746. В случае антител IgG1 можно применять мутации F405L в одной тяжелой цепи и K409R в другой тяжелой цепи. Для антител IgG2 можно применять IgG2 дикого типа и антитело IgG2 с заменами F405L и R409K. Для антител IgG4 можно применять IgG4 дикого типа и антитело IgG4 с заменами F405L и R409K. Для создания биспецифических антител конструируют первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело так, чтобы в области Fc они имели вышеупомянутую мутацию; антитела инкубируют вместе в восстанавливающих условиях, достаточных для того, чтобы остатки цистеина в шарнирных областях могли подвергаться изомеризации дисульфидной связи; получая, таким образом, биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невозстанавливающим. Иллюстративные восстанавливающие агенты, которые могут применяться, представляют собой 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиозеритритол (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол. Например, можно использовать инкубирование в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20°C в присутствии по меньшей мере 25 mM 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 mM дитиотреитола при уровне pH 5-8, например при pH 7,0 или при pH 7,4.

Биспецифические антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах настоящего описания, можно также получать с применением таких конфигураций, как "выступ во впадину" (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатическое соответствие (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), доменное антитело, сконструированное посредством обмена цепей (SEEDbody) (EMD Serono) и Biclonic (Merus).

Для получения полноразмерных биспецифических антител можно применять стратегию "выступ во впадину" (см., например, международную публикацию No. WO 2006/028936) выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами СНЗ в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов СНЗ, способствуя образованию гетеродимера. Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После совместной экспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с "впадиной" и тяжелой цепи с "выступом" образуется гетеродимер. Примерами пар замен в СНЗ, образующих выступ и впадину, являются следующие (указаны как модифицированное положение в первом домене СНЗ первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене СНЗ второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366 S\_L3 68 A\_Y407 V.

Технология CrossMAb, в дополнение к использованию стратегии "выступ во впадину" для промотирования обмена Fab-плеча, использует замену домена CH1/CL в одной половине плеча, чтобы гарантировать правильное спаривание легкой цепи полученного биспецифического антитела (см., например, патент США № 8242247).

Для получения полноразмерных биспецифических антител по изобретению могут применяться другие стратегии перенаправления посредством обмена переменного или константного или обоих доменов между тяжелой цепью и легкой цепью или внутри тяжелой цепи в биспецифических антителах (либо в одном, либо в обоих плечах). Такие обмены включают в себя, например, обмены VH-CH1 с VL-CL, VH с VL, CH3 с CL и CH3 с CH1, как описано в патентных публикациях № WO 2009/080254, WO 2009/080251, WO 2009/018386 и WO 2009/080252.

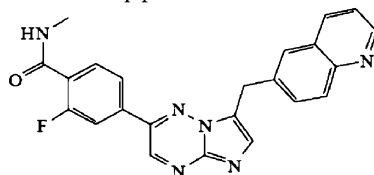
Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности СНЗ и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности СНЗ, как описано в патентной публикации США № US 2010/0015133; патентной публикации США № US 2009/0182127; патентной публикации США № US 2010/028637 или патентной публикации США № US 2011/0123532. В других стратегиях гетеродимеризацию можно стимулировать посредством следующих замен (указаны модифицированные положения в первом СНЗ-доме первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором СНЗ-доме второй тяжелой цепи): L351 Y\_F405A\_Y407V/T394W, T366I\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, T366L\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V,

L351 Y\_Y407A/T366A\_K409F, L351Y\_Y407A/T366V\_K409F, Y407A/T366A\_K409F или T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V/T350V\_T366L\_K392L\_T394W, как описано в патентной публикации США № US 2012/0149876 или патентной публикации США № US 2013/0195849.

Для получения биспецифических антител по изобретению можно использовать технологию SEEDbody. Для стимуляции гетеродимеризации антитела SEEDbody в своих константных доменах имеют замену выбранных остатков IgG остатками IgA, как описано в патенте США № US 20070287170.

Как правило, мутации получают на уровне ДНК в молекуле, такой как константный домен антитела, с помощью стандартных способов.

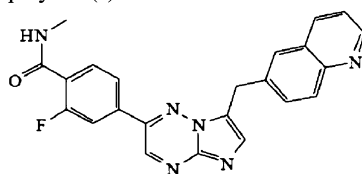
В варианте осуществления в описании предложен способ лечения испытуемого, страдающего раком, включающий проведение комбинированной терапии испытуемому, причем комбинированная терапия предусматривает введение испытуемому терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



(I),

или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

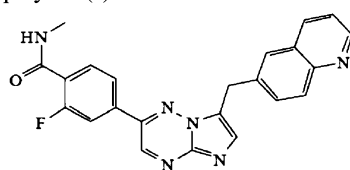
В варианте осуществления в описании предложен способ лечения испытуемого, страдающего раком, экспрессирующим EGFR или с-Met, включающий проведение комбинированной терапии испытуемому, причем комбинированная терапия предусматривает введение испытуемому терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/с-Met и терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



(I),

или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

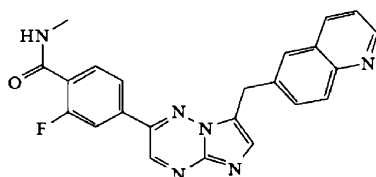
В варианте осуществления в описании предложена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в качестве лекарственного средства для испытуемого.

В варианте осуществления в описании предложена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)

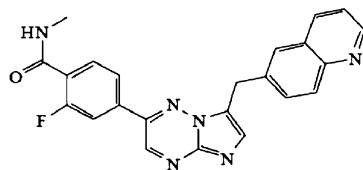


(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лече-

нии рака, в частности для применения в лечении рака у испытуемого.

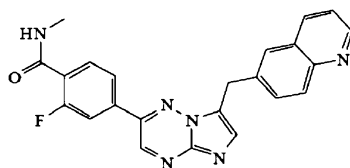
В варианте осуществления в описании предложена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения при лечении испытуемого, имеющего рак, содержащий мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met.

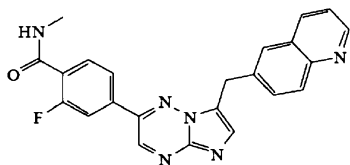
В варианте осуществления в описании обеспечена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного средства для лечения рака, в частности для лечения рака у испытуемого.

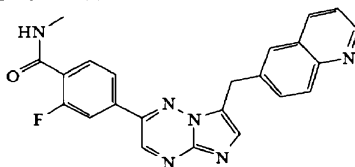
В варианте осуществления в описании обеспечена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного средства для лечения рака, в частности для лечения рака, содержащего мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met, у испытуемого.

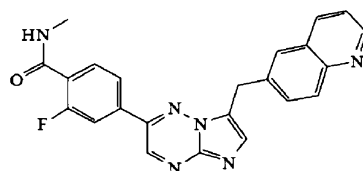
В варианте осуществления в описании обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

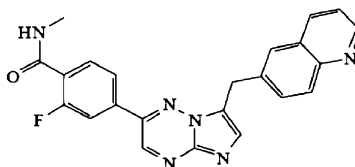
В варианте осуществления в описании обеспечен продукт, содержащий терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении рака, в частности в лечении рака у испытуемого.

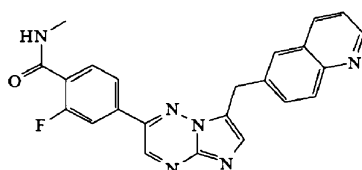
В варианте осуществления в описании обеспечен продукт, содержащий терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении рака, в частности в лечении рака, содержащего мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met, у испытуемого.

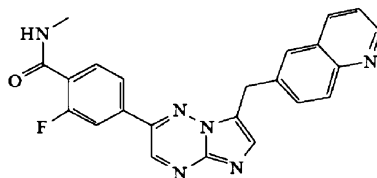
В варианте осуществления в описании обеспечено выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), в частности терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), для применения в комбинации с соединением формулы (I), в частности с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I),



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для лечения рака, в частности для лечения рака у испытуемого.

В варианте осуществления в описании обеспечено выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), в частности терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), для применения в комбинации с соединением формулы (I), в частности с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I),



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для лечения рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, в частности для лечения рака, содержащего мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met, у испытуемого.

В каждом варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/с-Met и соединение капматиниб или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить одновременно (например, в составе одной и той же фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях) или в разное время, как описано в настоящем документе.

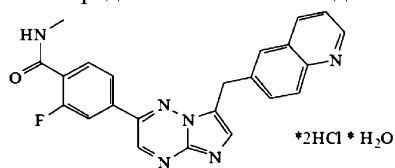
Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемые кислые/анионные соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат,

карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, гидросульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и соли триэтиодида. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают соли натрия, калия, кальция, магния, диэтанолламина, *n*-метил-D-глюкамина, L-лизина, L-аргинина, аммония, этаноламина, пиперазина и триэтаноламина.

Фармацевтически приемлемая кислая соль образуется в реакции свободной основной формы соединения формулы (I) с приемлемой неорганической или органической кислоты, в том числе, без ограничений, бромистоводородной, хлористоводородной, серной, азотной, фосфорной, янтарной, малеиновой, муравьиной, уксусной, пропионовой, фумаровой, лимонной, винной, молочной, бензойной, салициловой, глутаминовой, аспарагиновой, *p*-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, метансульфоновой, этансульфоновой, нафталинсульфоновой, такой как 2-нафталинсульфоновой, или гексановой кислоты. Фармацевтически приемлемая кислая аддитивная соль соединения формулы (I) может включать или представлять собой, например, гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, нитратную, фосфатную, сукцинатную, малеатную, формиатную, ацетатную, пропионатную, фумаратную, цитратную, тартратную, лактатную, бензоатную, салицилатную, глутаматную, аспартатную, *p*-толуолсульфонатную, бензолсульфонатную, метансульфонатную, этансульфонатную, нафталинсульфонатную (например, 2-нафталинсульфонатную) или гексаноатную соль.

Формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы (I) могут быть получены из соответствующих форм основных или кислых аддитивных солей соответственно. Например, соединение изобретения в форме кислой аддитивной соли может быть превращено в соответствующую свободную основную форму при обработке приемлемым основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение изобретения в форме основной аддитивной соли может быть превращено в соответствующую свободную кислоту добавлением приемлемой кислоты (например, хлористоводородной кислоты и т.п.).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II)



(II),

его сольват, гидрат или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий *c*-Met.

В некоторых вариантах осуществления рак содержит мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в *c*-Met.

Типичные мутации, вызывающие пропуск экзона 14 в *c*-Met, включают в себя мутации в гене *c*-Met, причем по меньшей мере часть экзона 14 в *c*-Met удалена, или транскрипт *c*-Met, сплайсированный для удаления по меньшей мере части экзона 14 в *c*-Met. Удаленная часть может включать в себя часть, кодирующую сайт отрицательной регуляции Тут 1003 в околочелюстной области белка *c*-Met. Область экзона 14 гена *c*-Met включает нуклеотиды 3284-3424 в полноразмерных нуклеотидных последовательностях под номером доступа в GenBank NM\_000245 или остатки 964-1009 в полноразмерных аминокислотных последовательностях *c*-Met под номером доступа в GenBank NP000236. Различные мутации на уровне ДНК могут привести к пропуску экзона 14 (см., например, Kong-Beltran et al. (2006) Cancer Res. 66; Dhanasekharan et al. (2014) Nature Communication 10:1038; Awad et al., J Clin Oncology 34: 721, 2016). Экзон 14 в *c*-Met кодирует 47 аминокислот.

Способы обнаружения мутаций *c*-Met хорошо известны.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/*c*-Met содержит первую связывающуюся с EGFR тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с *c*-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый связывающийся с EGFR домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй связывающийся с *c*-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1. Некоторые вариации существуют в пределах константного домена IgG1 (например, хорошо известные аллотипы) с вариациями в положениях 214, 356, 358, 422, 431, 435 или 436 (нумерация остатков в соответствии с нумерацией EU) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы). Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления у испытуемого впервые диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления у испытуемого впервые диагностирован рак, экспрессирующий c-Met.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый имеет диагностированный рак, содержащий мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met.

В некоторых вариантах осуществления испытуемый ранее не получал лечение ингибитором тирозинкиназы (TKI).

В некоторых вариантах осуществления испытуемый ранее не получал лечение ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI).

В некоторых вариантах осуществления у испытуемого отмечается резистентность к лечению или рецидив после лечения EGFR TKI.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у испытуемого наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предшествующая противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

В некоторых вариантах осуществления TKI представляет собой ингибитор EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4, VEGFR или AXL.

В некоторых вариантах осуществления TKI представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), эпителиально-клеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, легочную аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, вагинальный рак, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC) или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эпителиально-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой легочную аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак глотки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак носа. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак кожи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак ротовой полости. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак языка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой вагинальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак селезенки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тимуса. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой HCC. В некоторых вариантах осуществления рак представляет

собой PRCC.

В некоторых вариантах осуществления НМРЛ включает плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления клетки НМРЛ имеют эпителиальный фенотип. В некоторых вариантах осуществления НМРЛ имеет приобретенную резистентность к лечению с использованием одного или более ингибиторов EGFR.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 200, около 210, около 220, около 230, около 240, около 250, около 260, около 270, около 280, около 290, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360, около 370, около 380, около 390, около 400, около 410, около 420, около 430, около 440, около 450, около 460, около 470, около 480, около 490, около 500, около 510, около 520, около 530, около 540, около 550, около 560, около 570, около 580, около 590, около 600, около 610, около 620, около 630, около 640, около 650, около 660, около 670, около 680, около 690, около 700, около 710, около 720, около 730, около 740, около 750, около 760, около 770, около 780, около 790, около 800, около 810, около 820, около 830, около 840, около 850, около 860, около 870, около 880, около 890, около 900, около 910, около 920, около 930, около 940, около 950, около 960, около 970, около 980, около 990, около 1000, около 1010, около 1020, около 1030, около 1040, около 1050, около 1060, около 1070, около 1080, около 1090, около 1100, около 1110, около 1120, около 1130, около 1140, около 1150, около 1160, около 1170, около 1180, около 1190, около 1200, около 1210, около 1220, около 1230, около 1240, около 1250, около 1260, около 1270, около 1280, около 1290, около 1300, около 1310, около 1320, около 1330, около 1340, около 1350, около 1360, около 1370, около 1380, около 1390, около 1400, около 1410, около 1420, около 1430, около 1440, около 1450, около 1460, около 1470, около 1480, около 1490, около 1500, около 1510, около 1520, около 1530, около 1540, около 1550, около 1560, около 1570, около 1580, около 1590, около 1600, около 1610, 1620, около 1630, около 1640, около 1650, около 1660, около 1670, около 1680, около 1690, около 1700, около 1710, около 1720, около 1730, около 1740, около 1750, около 1760, около 1770, около 1780, около 1790, около 1800, около 1810, около 1820, около 1830, около 1840, около 1850, около 1860, около 1870, около 1880, 1890, около 1900, около 1910, около 1920, около 1930, около 1940, около 1950, около 1960, около 1970, около 9810, около 1990 или около 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг, около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), гидрохлорид капматиниба) вводят в дозе от около 50 мг до около 500 мг. Дозы соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, описанные в настоящем документе, относятся к количеству свободного основания соединения формулы (I) в такой дозе. Например, в соответствии с вариантами осуществления, в которых доза содержит гидрохлорид капматиниба (соединение формулы (II)), доза относится к количеству капматиниба в форме свободного основания (соединение формулы (I)).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 50 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 250 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 50 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления



соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 450 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 250 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), гидрохлорид капматиниба) вводят в дозе по меньшей мере около 50 мг, по меньшей мере около 100 мг, по меньшей мере около 150 мг, по меньшей мере около 200 мг, по меньшей мере около 250 мг, по меньшей мере около 300 мг, по меньшей мере около 350 мг, по меньшей мере около 400 мг, по меньшей мере около 450 мг или по меньшей мере около 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), гидрохлорид капматиниба) вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), гидрохлорид капматиниба) вводят два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения испытываемому дополнительно вводят третью противораковую терапию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения третья противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

Противораковые терапии, которые можно использовать в комбинации с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met и капматинибом в способах описания, включают любое одно или более из химиотерапевтических лекарственных средств или других противораковых терапий, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические препараты представляют собой химические соединения, используемый в лечении рака, и включают ингибиторы роста или другие цитотоксические агенты, и включают алкилирующие средства, антиметаболические средства, ингибиторы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы роста сосудов и т. п. Примеры химиотерапевтических препаратов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦИТОКСАН®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамида, триэтилентифосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамидина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевинны, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорирубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногамицин, оливомиицины, пелломицин, потфиромицин, пуромиицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; аллофосфамида гликозид; аминокислоты, такие как аспаргин; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдотраксат; дефосфамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглоид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теноуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндизин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представители семейства таксоидов или таксанов, такие как паклитаксел (ТАКСОЛ®) доцетаксел (ТАКСОТЕР®) и их аналоги; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоксептерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамидины; капцитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR®), сунитиниб (SUTENT®), пазопаниб (VOTRIENT™), тоцераниб (PALLADIA™), вандетиниб

(ZACTIMA™), цедираниб (RECENTIN®), регорафениб (BAY 73-4506), акситиниб (AG013736), лестаур-тиниб (CEP-701), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), афатиниб (BIBW 2992), лапатиниб (TYKERB®), нератиниб (NKI-272) и т. п. и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых указанных выше соединений. Кроме того, данное определение включает антигормональные агенты, действие которых направлено на регуляцию или ингибирование действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (FARESTON®); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленного выше. Другие традиционные химические соединения цитотоксического действия, описанные в Wiemann et al., 1985, в *Medical Oncology* (Calabresi et al., eds.), Chapter 10, McMillan Publishing, также применимы к способам настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят перед введением соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят перед введением соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят периодически после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят периодически после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

Промежуток времени между введениями биспецифического антитела к EGFR/c-Met и соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или формулы (II) или его сольвата, гидрата, или таутомера, или проведением третьей противораковой терапии может составлять несколько минут, например около 1, 2, 5, 10, 30 или 60 минут, или несколько часов, например около 2, 4, 6, 10, 12, 24 или 36 часов, или, например, около 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 дней или более.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или третье противораковое средство можно вводить в форме фармацевтических композиций.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и соединение формулы (II), или его сольват, гидрат, или таутомер, или третье противораковое средство можно вводить в форме фармацевтических композиций.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met может быть получено в форме фармацевтической композиции, содержащей биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой один или более разбавителей, адъювантов, эксципиентов, несущих сред и т.п. Такие несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, для получения биспецифического антитела к EGFR/c-Met можно использовать 0,4% солевой раствор и 0,3% глицин. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Их можно стерилизовать с применением хорошо известных стандартных методик стерилизации (например, фильтрации).

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят посредством подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или соединения формулы (II), или его сольват, гидрат, или тау-

томер вводят в форме перорального препарата, такого как, например, твердый пероральный препарат, такого как порошок, капсула и таблетка.

Для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, такие как, например, соединение формулы (I) или соединение формулы (II), приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т.п. Твердые пероральные препараты могут также быть покрыты оболочками из таких веществ, как сахар, или иметь кишечнорастворимое покрытие, чтобы модулировать основное место всасывания. Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, а для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие вспомогательные вещества. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например сывороточный альбумин человека, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, в особенности см. стр. 958-989.

Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регулирующие pH и буферные агенты, стабилизирующие, загущающие, увлажняющие и окрашивающие агенты и т.д. Концентрация биспецифического антитела к EGFR/c-Met в фармацевтическом составе может варьироваться от менее около 0,5%, обычно по меньшей мере около 1% и до 15%, 20%, 30%, 40% или 50 мас.%, и может быть выбрана преимущественно на основании необходимой дозы, объемов текучей среды, значений вязкости и т.д. в соответствии с выбранным способом введения. Фармацевтические композиции в твердых формах могут содержать от около 0,1 мг до около 2000 мг, например около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 500 мг около 600 мг или около 1000 мг активного ингредиента.

Способом введения может быть любой приемлемый путь доставки антитела испытуемому, такой как парентеральное введение, например внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное или подкожное, легочное, трансмукозальное (пероральное, интраназальное, интравaginaльное, ректальное введение) с использованием такой лекарственной формы, как таблетки, капсулы, растворы, порошки, гели, гранулы; и введение антитела, содержащегося в шприце, имплантированном устройстве, осмотическом насосе, картридже, микронасосе; или же с помощью других средств, которые хорошо известны в данной области и очевидны для квалифицированного специалиста. Локализованное введение можно обеспечить, например, посредством доставки в опухоль, сустав, бронхи, брюшную полость, капсулу, хрящ, полость, мозжечок, желудочек мозга, толстую кишку, шейку матки, желудок, печень, миокард, кость, таз, перикард, полость живота, плевру, предстательную железу, легкие, прямую кишку, почку, сетчатку, позвоночник, суставную сумку, грудную клетку, матку, сосуд, внутрь мочевого пузыря, поврежденную ткань, вагинально, ректально, буккально, сублингвально, интраназально или трансдермально.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на приведенные ниже конкретные примеры, не имеющие ограничительного характера.

#### **Варианты осуществления**

Приведенные ниже положения описывают конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

1. Способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) испытуемому, имеющему рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met.

2. Способ лечения испытуемого, имеющего рак, с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met, включающий:

- a) получение биологического образца испытуемого;
- b) определение наличия или отсутствия мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, в образце;
- c) введение или обеспечение введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met испытуемому, который, как определено, имеет мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met.

3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, причем первый домен содержит определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, второй домен, который связывает c-Met, причем второй домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

4. Способ по варианту осуществления 3, в котором первый специфически связывающийся с EGFR домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй домен, специфически связывающийся с с-Met, содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met является изотипом IgG1.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-6, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1 до около 15%.

8. Способ по любому из вариантам осуществления 1-7, в котором у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одним или более предшествующими противораковыми терапиями.

9. Способ по варианту осуществления 8, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию.

10. Способ по варианту осуществления 8, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, пальбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор с-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором испытуемый ранее не проходил лечение.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, в котором рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в с-Met 14, является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, NF1 R2450\*; RAD50 L597Vfs\*5, MET с.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации с-MET или мутантного KRAS, или любой их комбинации.

13. Способ по варианту осуществления 12, в котором активирующая EGFR мутация содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746 - A750, делецию R748 - P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asp и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более вставок в экзон EGFR 20, или одну или более вставок в экзон EGFR 20, или любую их комбинацию.

14. Способ по варианту осуществления 12, в котором мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A или G12D или любую их комбинацию.

15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором рак представляет собой рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, рак, происходящий из эпителиальных клеток, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию.

16. Способ по варианту осуществления 15, в котором рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (HMPJ), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или аденокарциному легкого, легочную саркоматоидную карциному или любую их комбинацию.

17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-16, включающий дополнительное получение испытуемым одной или более противораковых терапий.

18. Способ по варианту осуществления 17, в котором одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы или любую их комбинацию.

19. Способ по варианту осуществления 18, в котором ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор с-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

20. Способ по варианту осуществления 19, в котором ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазутиниб, позитиниб, криотиниб,

кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию *de novo*.

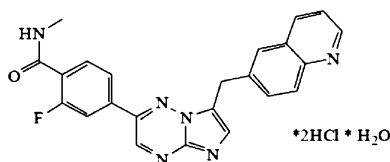
22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой приобретенную мутацию.

23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-22, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг.

24. Способ по любому из вариантов осуществления 1-23, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700, около 750, около 800, около 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350 или 1400 мг.

25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-24, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

26. Способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя проведение комбинированной терапии испытуемому, причем комбинированная терапия предусматривает введение испытуемому терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективного количества соединения формулы (II).



(II),

или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ по варианту осуществления 26, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый связывающийся с EGFR домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

28. Способ по варианту осуществления 27, в котором первый связывающийся с EGFR домен содержит варибельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и варибельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй связывающийся с c-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 26-28, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 26-29, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 26-30, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%.

32. Способ по любому из вариантов осуществления 26-31, в котором соединение формулы (II) или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-ил]бензамид - хлорид водорода - воду (1/2/1).

33. Способ по любому из вариантов осуществления 26-32, в котором у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одним или более предшествующими противораковыми терапиями.

34. Способ по варианту осуществления 33, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию.

35. Способ по варианту осуществления 33, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, гефитиниб, лапати-

ниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позиотиниб, криотиниб, кабозантиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 26-32, в котором испытуемый ранее не проходил лечение.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 26-36, в котором рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met 14, является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, NF1 R2450\*; RAD50 L597Vfs\*5, MET c.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации c-MET или мутантного KRAS, или любой их комбинации.

38. Способ по варианту осуществления 37, в котором активирующая EGFR мутация содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746 - A750, делецию R748 - P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asn и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более делеций в экспоненте EGFR 20, или одну или более вставок в экзоне EGFR 20, или любую их комбинацию.

39. Способ по варианту осуществления 37, в котором мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A или G12D или любую их комбинацию.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 26-39, в котором рак представляет собой рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, рак, происходящий из эпителиальных клеток, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию.

41. Способ по варианту осуществления 40, в котором рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (HMPJL), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или аденокарциному легкого, легочную саркоматоидную карциному или любую их комбинацию.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 26-41, включающий дополнительное получение испытуемым одной или более противораковых терапий.

43. Способ по варианту осуществления 42, в котором одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы или любую их комбинацию.

44. Способ по варианту осуществления 43, в котором ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

45. Способ по варианту осуществления 44, в котором ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefitinib, lapatinib, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазутиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

46. Способ по любому из вариантов осуществления 26-45, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию de novo.

47. Способ по любому из вариантов осуществления 26-46, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой приобретенную мутацию.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 26-47, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг.

49. Способ по любому из вариантов осуществления 26-48, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг или 1400 мг.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 26-49, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

Пример 1. JNJ-372 был эффективным в моделях PDX, управляемых c-Met.

Эффективность JNJ-372 была испытана на модели PDX, содержащей мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met. В качестве препаратов сравнения применяли эрлотиниб и цетуксимаб. В этих экспериментах JNJ-372 экспрессировался в клетках СНО дикого типа и, следовательно, проявлял характеристики содержания фукозы клеток СНО дикого типа.

Фрагменты опухоли от исходных мышей, инокулированных выбранными первичными тканями

НМРЛ человека, собирали и применяли для инокуляции бестимусным мышам BALB/c. Каждой мышке инокулировали подкожно в правый бок фрагмент первичной модели НМРЛ человека (LU2503) (канал 5, 2-4 мм в диаметре) для развития опухоли. Лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал около 151,5 мм<sup>3</sup>. Мышей случайным образом распределяли на четыре экспериментальные группы в соответствии с размерами их опухолей. Каждая группа состояла из 10 мышей, по 5 мышей в клетке. Сутки обозначали как сутки 0. Испытуемые изделия вводили мышам-носителям опухоли от суток 0 до суток 25 в соответствии с заданной схемой, показанной в табл. 1.

Таблица 1

Номер	N	Лечение	Доза (мг/кг)	Путь введения	График
1	10	PBS	-	в/б	Сутки 1, 4/нед x 4
2	10	Эрлотиниб	50	п/в	QD (5с вкл, 2с выкл) x 4 нед
3	10	Цетуксимаб	10	в/б	Сутки 1, 4/нед x 4
4	10	JNJ-372	10	в/б	Сутки 1, 4/нед x 4
в/б: внутривенно; п/в: пероральное введение					

Основной конечный показатель заключался в том, чтобы увидеть, можно ли задержать рост опухоли или вылечить мышей с опухолью. Размер опухоли измеряли дважды в неделю в двух направлениях с использованием штангенциркуля; объем выражали в мм<sup>3</sup> с использованием формулы:  $V = 0,5 \times a \times b^2$ , где  $a$  и  $b$  представляли собой большой и малый диаметры опухоли соответственно. Затем размер опухоли применяли для расчета как значений Т-С, так и Т/С. Было рассчитано значение Т-С, где Т - время (в сутках), необходимое для того, чтобы опухоль среднего размера в группе лечения достигла заданного размера (например, 1000 мм<sup>3</sup>), а С - время (в сутках), необходимое для того, чтобы опухоль среднего размера в контрольной группе достигла того же размера. Значение Т/С (в процентах) представляло собой показатель противоопухолевой эффективности; Т и С представляли собой средний объем в получавшей лечение группе и контрольной группе соответственно в данные сутки. Исследование прекращали, когда запланированное дозирование было завершено и средняя опухолевая масса в контрольной группе, получавшей носитель, достигла значения 2000 мм<sup>3</sup>. Различия между средними значениями размера опухоли для сравниваемых групп анализировали на значимость с помощью программного обеспечения SPSS. Значение  $P < 0,05$  считалось статистически значимым.

Размеры опухолей (экспрессированные как среднее  $\pm$  станд. ош. среднего) в экспериментальных группах в разные моменты времени во время лечения показаны в табл. 2. Ингибирование роста опухоли обобщено в табл. 3. Значение Т-С рассчитывали, когда опухоли достигали заданного размера (1000 мм<sup>3</sup>). На фиг. 1 показан объем опухоли с течением времени.

Таблица 2

Сутки	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )			
	PBS	Эрлотиниб (50 мг/кг, 5с вкл 2с выкл)	Цетуксимаб (10 мг/кг, раз в две недели x 4)	JNJ-372 (10 мг/кг, BIW x 4)
0	153,06 $\pm$ 72,01	145,51 $\pm$ 79,04	161,49 $\pm$ 65,31	146,09 $\pm$ 40,62
3	283,26 $\pm$ 105,3	300,92 $\pm$ 126,54	277,61 $\pm$ 122,14	88,1 $\pm$ 31,92
7	497,39 $\pm$ 165,91	445,11 $\pm$ 204,59	379,81 $\pm$ 161,78	46,93 $\pm$ 33,78
10	683,77 $\pm$ 242,47	623,87 $\pm$ 267,31	501,39 $\pm$ 201,06	33,91 $\pm$ 23,17
14	900,76 $\pm$ 401,66	960,92 $\pm$ 607,83	534,57 $\pm$ 214,89	33,65 $\pm$ 23,85
17	1248,59 $\pm$ 677,29	1256,11 $\pm$ 874,73	683,98 $\pm$ 288,02	36,14 $\pm$ 26,93
21	1574,54 $\pm$ 1072,1	1418,86 $\pm$ 599,79	973,67 $\pm$ 540,43	41,71 $\pm$ 38,89
27	2160,5 $\pm$ 1586,17	1790,79 $\pm$ 871,41	1378,12 $\pm$ 798,39	48,35 $\pm$ 55,86

Таблица 3

Лечение	Размер опухоли (мм <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> в сутки 0 лечения	Размер опухоли (мм <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> в сутки 27 лечения	Т-С <sup>b</sup> (дни)	Т/С (%)	Значение Р <sup>c</sup>
PBS	153,06 $\pm$ 72,01	2160,5 $\pm$ 1586,17	-	-	-
Эрлотиниб (50 мг/кг)	145,51 $\pm$ 79,04	1790,79 $\pm$ 871,41	0	82,9	0,837
Цетуксимаб (10 мг/кг)	161,49 $\pm$ 65,31	1378,12 $\pm$ 798,39	10	63,8	0,305
JNJ-372 (10 мг/кг)	138,42 $\pm$ 66,33	48,35 $\pm$ 55,86	Н/Д <sup>d</sup>	2,2	<0,0001**
a. Среднее $\pm$ станд. ош. среднего; b. Заданный размер: 1000 мм <sup>3</sup> c. По сравнению с носителем с помощью одностороннего ANOVA и испытания методом множественного сравнения из Турции. d. Значение Т-С не было доступно из-за уменьшения опухолей					

В группе 2 (эрлотиниб 50 мг/кг, 5 с вкл 2 с выкл.), группе 3 (цетуксимаб 10 мг/кг, BIW x 4) и группе 4 (JNJ-372 10 мг/кг, BIW x 4) изменение массы тела в сутки 27 лечения составило -8, 3,6 и 6,6% соответственно (данные не показаны).

Средний размер опухоли у мышей, получавших носитель, достиг 2160,5 мм<sup>3</sup> в сутки 27, и это исследование было прекращено в сутки 28. Лечение JNJ-372 при 10 мг/кг BW х 4 вызвало значительный противоопухолевый ответ по сравнению с лечением носителем ( $P < 0,0001$ ). Лечение JNJ-372 при 10 мг/кг BW х 4 привело к среднему размеру опухоли 48,35 мм<sup>3</sup>, и его Т-С нельзя было рассчитать из-за уменьшения опухолей. В итоге, JNJ-372 при 10 мг/кг BW х 4 вызвало значительную противоопухолевую активность в отношении модели LU2503 ксенотрансплантата первичной опухоли НМРЛ человека.

Пример 2. JNJ-372 подавлял рост опухоли у пациентов с мутациями, вызывающими пропуск экзона 14 в c-Met.

Был оценен потенциальный благоприятный клинический эффект JNJ-372 в НМРЛ с изменениями усилителя MET. JNJ-372, применяемый в клинических исследованиях, был получен в клеточной линии, что приводит к содержанию фукозы в антителах ниже 15%.

Отвечающие требованиям пациенты с метастатическим НМРЛ получали увеличивающиеся дозы (от 140 мг до 1750 мг) JNJ-372 в части 1 или при RP2D в когортах расширения части 2. JNJ-372 вводили внутривенно (в/в) циклами по 28 дней в дни 1, 2, 8, 15 и 22 цикла 1 и в дни 1 и 15 в последующие циклы. Ответ на заболевание оценивали каждые 6 недель по оценке исследователя в соответствии с критериями RECIST v. 1.1.

Пациент 1: 76-летнему пациенту с предварительно тяжело пролеченным метастатическим аденосквамозным НМРЛ с мутацией, вызывающей пропуск экзона 14 в MET, впервые был поставлен диагноз метастатического заболевания. После нескольких схем химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел, карбоплатин и гемцитабин, цисплатин и винорелбин, доцетаксел), локального облучения и ниволумаба секвенирование следующего поколения (NGS) выявило делецию ex14 MET; R2450 NF1; амплификацию CDK4; амплификацию MDM2; амплификацию ERBB1; амплификацию FRS2; N598fs\*4 RAD50. Пациент получил палбоциклиб в ходе исследования без ответа, а затем кризотиниб в течение 11 месяцев с устойчивым заболеванием в качестве лучшего ответа. Посткризотининовая биопсия левого подмышечного лимфатического узла выявила метастатическую аденосквамозную карциному легкого, а секвенирование следующего поколения (HopeSeq) продемонстрировало амплификацию CDK4; амплификацию EGFR; амплификацию KRAS; делецию ex MET, MET с. 3082 +3A>G; амплификацию MDM2; R2450\* NF1; L597Vfs\*5 RAD50; амплификацию TERT; PD-L1 5%. Это предполагало амплификацию EGFR и KRAS в качестве потенциальных механизмов резистентности к кризотинибу, о чем сообщалось ранее. Пациент начал прием JNJ-372 в дозе 1050 мг в части фазы 1 исследования. Повторная компьютерная томография через 6 недель показала частичный ответ (PR) с уменьшением опухоли на 32% по сравнению с исходной компьютерной томографией (от 9,1 см до 6,2 см). Компьютерная томография через 12 недель подтвердила продолжающийся PR при уменьшении опухоли на 41% (5,4 см). При последнем посещении пациент хорошо переносил лечение с легкой токсичностью в течение 4 циклов и продолжал принимать дозу 1050 мг. На фиг. 2 показана компьютерная томография, которая демонстрировала частичный ответ через 6 недель и 12 недель после лечения.

В настоящем документе сообщается о первом случае НМРЛ первичной делеции ex 14 MET с резистентностью к кризотинибу для испытания подтвержденного частичного ответа на JNJ-372 в исследовании фазы 1 после нескольких линий терапии. Это предполагает потенциальный новый терапевтический вариант для пациентов с делецией ex14 MET.

Пример 3. JNJ-372 был эффективным в ингибировании роста опухоли PDX с c-Met с помощью НМРЛ в LU2503.

Эффективность JNJ-372 и низкомолекулярного ингибитора c-MET капматиниба (Selleck, S2788) оценивали на модели PDX НМРЛ LU2503, содержащей мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в c-Met. Модель PDX LU2503 была установлена CrownBio и описана в Yang M, Shan B, Li Q, Song X, Cai J, Deng J, et al. Overcoming erlotinib resistance with tailored treatment regimen in patient-derived xenografts from naive Asian NSCLC patients. International journal of cancer. 2013;132:E74-84. Фрагменты опухоли LU2503 от исходных мышей с опухолями (пассажи R17P12) собирали и применяли для инокуляции бестимусным мышам BALB/c. Каждой мышке инокулировали подкожно в правый задний бок фрагменты опухоли LU2503 PDX (приблизительно 2-3 мм в диаметре) для развития опухоли.

После установления пальпируемых поражений дважды в неделю измеряли рост опухоли. Как только объем опухоли достиг приблизительно 200 мм<sup>3</sup>, животных случайным образом распределяли в соответствующие группы исследования по 8 мышей в каждой группе. Рандомизацию проводили в соответствии с размером опухоли в каждой группе, а сутки рандомизации обозначали как сутки 0. Лечение было начато в те же сутки рандомизации в соответствии с конфигурацией исследования в табл. 4.



Таблица 4

Номер	N	Лечение	Дозирование (мг/кг)	Дозирование Способ	Схема дозирования
1	8	Изотипический контроль	10	в/б	BIW (сутки 0, 3 каждую неделю) x 2 недели
2	8	JNJ-61186372	10	в/б	BIW (сутки 0,3 каждую неделю) x 3 недели Затем продолжают наблюдение (до суток 61)
3	8	капматиниб	10	п/в	BID x 3 недели Затем продолжают наблюдение (до суток 43)

в/б: внутривенно; п/в.: пероральное введение; BIW: раз в две недели; BID: два раза в сутки.

Конечные показатели исследования были предназначены для сравнения роста опухоли в каждой группе в конце лечения и последующего выроста опухоли после прекращения дозирования. Размер опухоли измеряли дважды в неделю в двух направлениях с помощью штангенциркуля; объем выражали в мм<sup>3</sup> с помощью формулы:  $V = (L \times W \times W)/2$ , где V представлял собой объем опухоли, L - длину опухоли (самый длинный размер опухоли), а W - ширину опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L). Размеры опухоли (выраженные как среднее + станд. ош. среднего) в экспериментальных группах в разные моменты времени во время лечения показаны в табл. 5, а кривые роста опухоли с течением времени показаны на фиг. 3А.

Таблица 5

Сутки исследований	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> )		
	Изотипический контроль (10 мг/кг, BIW) 2 недели	JNJ-61186372 (10 мг/кг, BIW) 3 недели	Капматиниб (10 мг/кг, BID) 3 недели
0	202,01 ± 16,05	202,45 ± 19,68	202,15 ± 18,52
3	477,94 ± 45,45	128,88 ± 27,33	50,62 ± 6,60
6	904,64 ± 64,00	39,09 ± 19,01	27,34 ± 6,51
10	1576,12 ± 111,22	31,43 ± 26,79	23,95 ± 7,35
13	2127,17 ± 195,64	39,97 ± 32,01	13,92 ± 4,73
17		39,94 ± 34,86	10,17 ± 4,30
20		59,99 ± 54,92	10,94 ± 3,88
24		86,77 ± 86,77	19,28 ± 4,97
27		130,09 ± 122,34	22,14 ± 7,17
31		184,26 ± 173,62	116,24 ± 25,06
34		217,73 ± 207,39	316,12 ± 61,34
38		340,36 ± 324,37	1025,51 ± 204,62
41		33,55 ± 33,55	1916,81 ± 302,93
43		53,73 ± 53,73	1835,58 ± 250,86
45		76,66 ± 76,66	
48		187,88 ± 187,88	
52		0,00 ± 0,00	
55		0,00 ± 0,00	
59		5,17 ± 5,17	
61		0,00 ± 0,00	

а. Данные представляют собой средний объем опухоли ± стандартную ошибку среднего (станд. ош. среднего).

Ингибирование роста опухоли (TGI%) представляло собой показатель противоопухолевой активности и рассчитывалось как  $\% \Delta \text{ингибирования} = 100 \times ((C-C_0) - (T-T_0)) / (C-C_0)$ , T и C представляли собой средний объем опухоли получавших лечение и контрольных групп, соответственно, в сутки, когда средний объем опухоли (TV) группы носителя достигал конечных показателей человека (>2000 мм<sup>3</sup>, сутки 13).

Ингибирование роста опухоли обобщено в табл. 6. Для сравнения средних объемов опухоли в экспериментальных группах с контрольной группой с носителем сначала применяли критерий Бартлетта, чтобы проверить предположение об однородности дисперсии во всех группах. Значение p по критерию Бартлетта составляло <0,05, провели испытание Крускала-Уоллиса для общего равенства медиан среди всех групп (<0,05). Затем дополнительно выполняли ретроспективное испытание путем выполнения непараметрического испытания Коновера с одноэтапной корректировкой значения P (P < 0,05 считалось статистически значимым). Изменения массы тела контролировали, и они показаны на фиг. 3В.

Таблица 6

Лечение	Объем опухоли <sup>а</sup> (мм <sup>3</sup> ) в сутки 0	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> ) в сутки 13	% Ингибирования <sup>б</sup>	Значение Р <sup>с</sup>
Изотипический контроль	202,01 ± 16,05	2127,17 ± 195,64	-	-
JNJ-372	202,45 ± 19,68	39,97 ± 32,01	108,44%	2,43 × 10 <sup>-6</sup> (***)
Капматиниб	202,15 ± 18,52	13,92 ± 4,73	109,78%	1,85 × 10 <sup>-5</sup> (***)

а. Данные представляют средний объем опухоли ± станд. ош. среднего.

б. % Ингибирования, рассчитанный следующим образом:

$$\% \text{Ингибирования} = \frac{(C13 - C0) - (T13 - T0)}{(C13 - C0)} \times 100$$

С (13 или 0): средний объем опухоли контрольной группы в указанные сутки исследования.

Т (13 или 0): средний объем опухоли экспериментальной группы в указанные сутки исследования.

с. Значение Р рассчитывали путем выполнения непараметрического испытания сравнения Коновера методом "множество к одному".

Как показано на фиг. 3А, как JNJ-372 при 10 мг/кг, ВІW х 3, так и капматиниб при 10 мг/кг, ВІD х 21, вызывали значительную противоопухолевую активность (108,44% и 109,78% TGI соответственно) по сравнению с первичным ксенотрансплантатом НМРЛ человека LU2503 в данном исследовании. Во время фазы контроля без дозы после суток 21 все 8 животных, получавших капматиниб, демонстрировали более быстрый повторный рост опухоли по сравнению с животными, получавшими JNJ-372 (у 6 из 8 животных не было измеримых опухолей до конца исследования).

Пример 4. JNJ-372 в комбинации с МЕТ-ТКІ (капматиниб) продемонстрировал более глубокое и стойкое ингибирование опухоли в LU2503.

Последующее исследование LU2503 включало в себя комбинированное лечение JNJ-372 и капматинибом, чтобы увидеть, есть ли какой-либо дополнительный благоприятный эффект, когда JNJ-372 комбинируют с МЕТ-ТКІ. Фрагменты опухоли исходных мышей (пассаж R18P2) имплантировали подкожно в правый задний бок бестимусных мышей BALB/c для распространения опухоли.

Лечение начинали при исследовании эффективности в соответствии со следующей схемой (табл. 7), когда средний размер опухоли достигал около 150-200 мм<sup>3</sup>. Животных случайным образом распределяли на четыре экспериментальные группы в соответствии с размерами их опухолей по 8 мышей в каждой группе. Размер опухоли измеряли и массу тела контролировали два раза в неделю, как описано в примере 3. Размеры опухоли (выраженные как среднее + станд. ош. Среднего) в экспериментальных группах в разные моменты времени во время лечения показаны в табл. 8, кривая роста опухоли с течением времени показана на фиг. 4А, а изменение массы тела было представлено в виде графика на фиг. 4В.

Таблица 7

Группа	N	Лечение	Дозирование (мг/кг)	Дозирование Способ	Схема дозирования
1	8	Изотипический контроль	10	в/б	ВІW (сутки 0,3/нед.) х 2 недели
		носитель	-	п/в	ВІD х 3 недели
2	8	JNJ-61186372	10	в/б	ВІW (сутки 0,3/нед.) х 3 недели Затем продолжают наблюдение (до суток 123)
3	8	капматиниб	10	п/в	ВІD х 3 недели
4	8	JNJ-61186372	10	в/б	ВІW (сутки 0,3/нед.) х 3 недели Затем продолжают наблюдение (до суток 123)
		капматиниб	10	п/в	ВІD х 3 недели Затем продолжают наблюдение (до суток 123)

в/б: внутривенно; п/в.: пероральное введение; ВІW: раз в две недели; ВІD: два раза в сутки.

Таблица 8

Сутки исследований	Объем опухоли <sup>а</sup> (мм <sup>3</sup> )			
	Изотипический контроль (10 мг/кг, ВІW) 2 недели	JNJ-61186372 (10 мг/кг, ВІW) 3 недели	Капматиниб (10 мг/кг, ВІD) 3 недели	JNJ-61186372 + Капматиниб 3 недели
0	172,57 ± 17,38	172,47 ± 15,85	172,90 ± 17,67	172,89 ± 16,70
4	387,19 ± 66,70	24,13 ± 6,31	20,89 ± 4,14	15,14 ± 5,16
7	589,54 ± 113,57	8,38 ± 3,34	8,31 ± 3,29	3,78 ± 2,49
11	955,40 ± 162,67	2,87 ± 2,87	4,51 ± 2,26	0,00 ± 0,00
14	1431,11 ± 225,13	1,73 ± 1,73	4,65 ± 2,27	0,00 ± 0,00
18		0,00 ± 0,00	3,79 ± 2,67	0,00 ± 0,00
21		0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
25		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
28		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
32		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
35		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
39		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
42		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
46		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
49		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
53		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
56		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
60		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
63		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
67		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
70		12,56 ± 12,56		0,00 ± 0,00
74		25,65 ± 25,65		0,00 ± 0,00
77		14,65 ± 14,65		0,00 ± 0,00
81		46,18 ± 46,18		0,00 ± 0,00
84		71,83 ± 54,81		0,00 ± 0,00
88		161,34 ± 127,73		0,00 ± 0,00
91		70,18 ± 70,18		0,00 ± 0,00
95		113,99 ± 113,99		0,00 ± 0,00
98		273,30 ± 273,30		0,00 ± 0,00
102		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
105		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
109		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
112		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
116		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
119		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00
123		0,00 ± 0,00		0,00 ± 0,00

а. Данные представляют средний объем опухоли ± станд. ош. среднего; ВІW: раз в две недели; ВІD: два раза в сутки.

Контрольная группа изотипа и носителя была устранена, когда средний размер опухоли достиг 1400 мм<sup>3</sup> в сутки 14. Ингибирование роста опухоли (TGI%) в каждой экспериментальной группе рассчитано по формуле %Ингибирования =  $100 \times ((C-C0) - (T-T0)) / (C-C0)$  и показано в табл. 9. Т и С были средними объемами опухоли в получившей лечение и контрольной группах соответственно. Статистический анализ проводили с помощью тех же способов, что и в примере 3.

Таблица 9

Лечение	Объем опухоли <sup>а</sup> (мм <sup>3</sup> ) в сутки 0	Объем опухоли (мм <sup>3</sup> ) в сутки 14	% Ингибирования <sup>б</sup>	Значение Р <sup>с</sup>
Изотипический контроль	172,57 ± 17,38	1431,11 ± 225,13	-	-
JNJ-61186372	172,47 ± 15,85	1,73 ± 1,73	113,57%	4,44 x 10 <sup>-8</sup> (***)
Капматиниб	172,90 ± 17,67	4,65 ± 2,27	113,37%	1,21 x 10 <sup>-6</sup> (***)
JNJ-61186372 + Капматиниб	172,89 ± 16,70	0,00 ± 0,00	113,74%	5,94 x 10 <sup>-9</sup> (***)

а. Данные представляют средний объем опухоли ± станд. ош. среднего.

б. % Ингибирования, рассчитанный следующим образом:

$$\% \text{ Ингибирования} = \frac{(C14 - C0) - (T14 - T0)}{(C14 - C0)} \times 100$$

C (14 или 0): средний объем опухоли контрольной группы в указанные сутки исследования.

T (14 или 0): средний объем опухоли экспериментальной группы в указанные сутки исследования.

с. Значение P рассчитывали путем выполнения непараметрического испытания сравнения Коновера методом "множество к одному".

Хотя все три экспериментальные группы имели быструю регрессию опухоли, комбинация JNJ-372 и капматиниба давала более длительный и стойкий ответ по сравнению с монотерапией в данном исследовании. У 2 из 8 животных в группе JNJ-372 снова появилось новообразование примерно в сутки 70, а все животные в комбинированной группе оставались без опухолей до конца исследования (более 120 суток).

Было проведено сопутствующее исследование по оценке фармакодинамических параметров LU2503, и лечение было начато, когда опухоли достигали около 450-500 мм<sup>3</sup>. Образцы собирали во всех экспериментальных группах в моменты времени в соответствии со схемой, приведенной в табл. 10. Быстрозамороженные опухоли гомогенизировали в буфере RIPA, содержащем смеси ингибиторов протеазы и фосфатазы. 50 мг общего белка (100 мг для фосфо-EGFR) наносили на дорожку для вестерн-блоттинга (см. фиг. 5). Общие уровни белка MET (Cell Signaling, 8198S), EGFR (Cell Signaling, 4267S), фосфоMET-Tyr1234/1235 (Cell Signaling, 3077S), фосфоMET-Tyr1349 (Cell Signaling, 3133S), фосфо EGFR-Tyr1068 (Cell Signaling, 3777S) и фосфо EGFR-Tyr1173 (Cell Signaling, 4407S) определяли с помощью указанных первичных антител и следующих вторичных антител: IRDye800CW козий с антителом кролика (Li-Cor, 925-32211) и IRDye680RD козий с антителом мыши (Li-Cor, 925-68070) с помощью способов, рекомендованных производителями. Уровни белка определяли количественно с помощью программного обеспечения Image J и нормализовали по загрузке контрольного β-тубулина, как показано на фиг. 6А, В и фиг. 7А-7С.

Таблица 10

Группа	N	Лечение	Дозирование (мг/кг)	Дозирование Способ	Дозирование График	Время выборки
1	3	Изотипический контроль	10	в/б	BIW (сутки 0, 3) x 2 дозы	24 ч. после 2-й дозы
		носитель	-	п/в	BID (сутки 0-4) x 8 доз	6 ч. после последней дозы
2	3	JNJ-61186372	10	в/б	BIW (сутки 0, 3) x 2 дозы	24 ч. после 2-й дозы
3	3	капматиниб	10	п/в	BID x 1 дозу	6 ч. после 1 дозы
4	3	JNJ-61186372	10	в/б	BIW (сутки 0, 3) x 2 дозы	24 ч. после 2-й дозы
		капматиниб	10	п/в	BID (сутки 0-4) x 8 доз	6 ч. после последней дозы

в/б: внутривенно; п/в.: пероральное введение; BIW: раз в две недели; BID: два раза в сутки.

В соответствии с опубликованным механизмом действия, JNJ-372 вызывал общую подавляющую модуляцию рецепторов EGFR и MET. Неожиданно, комбинированная группа JNJ-372/капматиниба еще больше снизила уровень рецепторов EGFR и MET. Аналогичный синергетический эффект в ингибировании передачи сигналов фосфо-EGFR и фосфо-MET также наблюдался в комбинированной группе. Таким образом, более сильное ингибирование маркера PD при комбинированном лечении согласуется с наблюдаемой эффективностью и требует дальнейшего исследования.

Пример 5. JNJ-372 был эффективным при ингибировании роста опухоли в модели PDX HMPJL, вызывающей пропуск экзона 14 в MET DFCI-440.

Эффективность JNJ-372, низкомолекулярного ингибитора MET капматиниба (Advanced Chem-Blocks, Берлингем, Калифорния) и их комбинации сравнивали на модели DFCI-440 с PDX HMPJL, модели (PDX) эксплантата пациента с HMPJL, содержащей мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в MET, разработанной в Онкологическом институте Даны Фарбер (Бостон, Массачусетс). Фрагменты опухоли от исходных мышей-носителей опухоли собирали и применяли для инокуляции самкам мышей NSG<sup>TM</sup>. Каждой мышью инокулировали подкожно в правый задний бок фрагменты опухоли DFCI-440 PDX (приблизительно 2-3 мм в диаметре) для развития опухоли.

После установления пальпируемых поражений дважды в неделю измеряли рост опухоли. Как только объем опухоли достигал 150-200 мм<sup>3</sup>, животных случайным образом распределяли в соответствующие группы исследования по 8 мышей в каждой группе. Сутки рандомизации обозначали как сутки 0; лечение начинали в сутки 0, а затем следовала схема дозирования в табл. 11.

Таблица 11

Группа	N	Лечение	Дозирование Способ	Схема дозирования
1	8	Контроль носителя (контроль LFI 10 мг/кг + носитель (ГПМЦ))	<i>в/б</i> (LFI) + <i>п/в</i> (ГПМЦ)	2 раза в неделю в течение 3 недель (LFI) + ежедневно x21 сутки (носитель)
2	8	JNJ-61186372 (10 мг/кг)	<i>в/б</i>	2 раза в неделю в течение 3 недель
3	8	Капматиниб (30 мг/кг)	<i>п/о</i>	Ежедневно x 21 сутки
4	8	JNJ-61186372 (10 мг/кг) + капматиниб (30 мг/кг)	<i>в/б</i> (JNJ-372) + <i>п/в</i> (капматиниб)	2 раза в неделю в течение 3 недель (JNJ-372) + ежедневно x21 сутки (капматиниб)

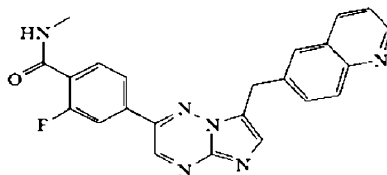
LFI: низкофукозный изотип; ГПМЦ: гидроксипропилметилцеллюлоза; в/б: внутривенно; п/в: пероральное введение.

Конечные показатели исследования были предназначены для сравнения роста опухоли в каждой группе в конце лечения и последующего выроста опухоли после прекращения дозирования. Размер опухоли измеряли дважды в неделю в двух направлениях с помощью штангенциркуля; объем выражали в мм<sup>3</sup> с помощью формулы:  $V = (L \times W \times H)/2$ , где V представлял собой объем опухоли, L - длину опухоли (самый длинный размер опухоли), а W - ширину опухоли (самый длинный размер опухоли, перпендикулярный L). Размеры опухолей (выраженные как среднее + станд. ош. среднего) для каждой группы с течением времени показаны на фиг. 8.

Как показано на фиг. 8, как JNJ-372, так и капматиниб в качестве отдельных препаратов значительно ингибировали рост опухоли DFCI-440 и вызывали регрессию этих опухолей. После прекращения лечения опухоли у мышей, получавших JNJ-372 или капматиниб в качестве одиночных препаратов, возобновили рост. Однако лечение комбинацией JNJ-372 + капматиниб также эффективно ингибировало рост опухоли и приводило к регрессии опухоли, и комбинированное лечение полностью устраняло опухоли у 8 из 8 мышей даже после прекращения лечения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения испытуемого, имеющего рак, который является положительным в отношении мутации, вызывающей пропуск экзона 14 в c-Met, включающий в себя проведение комбинированной терапии испытуемому, содержащей введение испытуемому терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met); и соединения формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемого сольвата, гидрата, таутомера, или соли, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит:

первый домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 5, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 6; и

второй домен, содержащий HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 7, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 8, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 9, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 10, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 11, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 12.

2. Способ по п.1, в котором первый домен содержит варируемую область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 13, и варируемую область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 14, а второй домен содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 15, и VL, содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 16.

3. Способ по любому из п.1 или 2, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met является изотипом IgG1.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором первый домен содержит тяжелую цепь (HC1), содержа-

щую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 17, и легкую цепь (LC1), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 18, и второй домен содержит тяжелую цепь (HC2), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 19, и легкую цепь (LC2), содержащую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 20.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от 1 до 15%.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемый сольват, гидрат, таутомер или соль представляет собой 2-фтор-N-метил-4-[7-(хинолин-6-илметил)имидазо[1,2-b][2,4]триазин-2-ил]бензамид - хлорид водорода - воду (1/2/1).

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором у испытуемого наблюдается рецидив или резистентность к лечению одним или более предшествующими противораковыми терапиями.

8. Способ по п.7, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, один или более ингибиторов контрольной точки, одну или более нацеленных противораковых терапий, один или более ингибиторов киназы или любую их комбинацию.

9. Способ по п.7, в котором одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, poziотиниб, криотиниб, кабозантиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, или любую их комбинацию.

10. Способ по любому из пп.1-6, в котором испытуемый ранее не проходил лечение.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором рак является положительным в отношении амплификации CDK4, амплификации EGFR, амплификации KRAS, амплификации MDM2, амплификации TERT, NF1 R2450\*, RAD50 L597Vfs\*5, MET c.3082 +3A>G, eGFR, EGFR дикого типа, активирующей мутации EGFR, повышенных уровней циркулирующего HGF, амплификации c-MET, мутантного KRAS, или любой их комбинации.

12. Способ по п.11, в котором активирующая мутация гена EGFR содержит замену L718Q, G719A, G719X (X представляет собой любую аминокислоту), L861X (X представляет собой любую аминокислоту), L858R, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C797S, L858P или T790M, делецию E746-A750, делецию R748-P753, вставку Ala (A) между M766 и A767, вставку Ser, Val, и Ala (SVA) между S768 и V769, вставку Asn и Ser (NS) между P772 и H773, вставку одной или более аминокислот между D761 и E762, A763 и Y764, Y764 и Y765, M766 и A767, A767 и V768, S768 и V769, V769 и D770, D770 и N771, N771 и P772, P772 и H773, H773 и V774, V774 и C775, одну или более делеций в экзоне 20 EGFR, одну или более вставок в экзоне 20 EGFR, или любую их комбинацию.

13. Способ по п.11, в котором мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C, G12A, G12D, или любую их комбинацию.

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором рак представляет собой рак легких, рак желудка, колоректальный рак, рак головного мозга, рак, происходящий из эпителиальных клеток, рак молочной железы, рак яичников, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC), или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), или любую их комбинацию.

15. Способ по п.14, в котором рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или аденокарциному легкого, легочную саркоматоидную карциному, или любую их комбинацию.

16. Способ по любому из пп.1-15, включающий дополнительное получение испытуемым одной или более противораковых терапий.

17. Способ по п.16, в котором одна или более противораковых терапий включают в себя химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию, ингибитор киназы, или любую их комбинацию.

18. Способ по п.17, в котором ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

19. Способ по п.18, в котором ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазутиниб, позитиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой мутацию de novo.

21. Способ по любому из пп.1-20, в котором мутация, вызывающая пропуск экзона 14 в c-Met, представляет собой приобретенную мутацию.

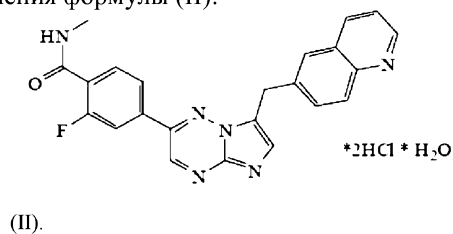
22. Способ по любому из пп.1-21, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе

от 140 мг до 1750 мг.

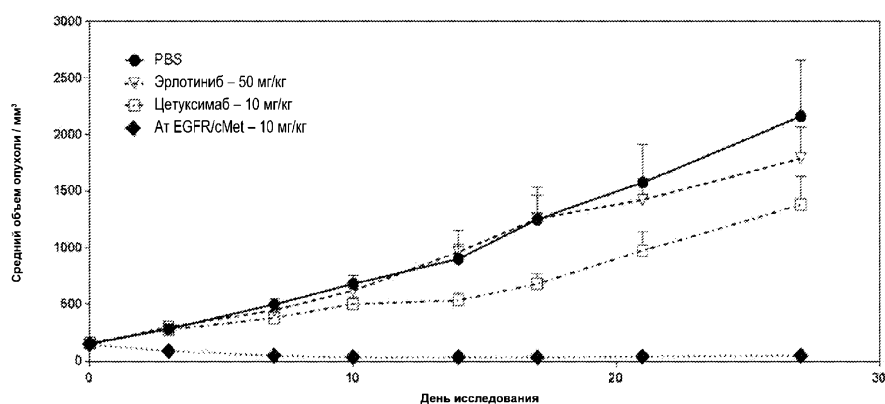
23. Способ по любому из пп.1-22, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 130, 1350 или 1400 мг.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, или один раз в четыре недели.

25. Способ по любому из пп.1-24, в котором фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой соединения формулы (II):



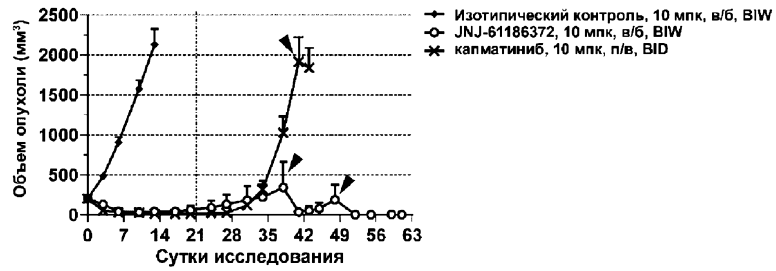
LU2503 (пропуск экзона 14 в Met и ампл. MET)



Фиг. 1



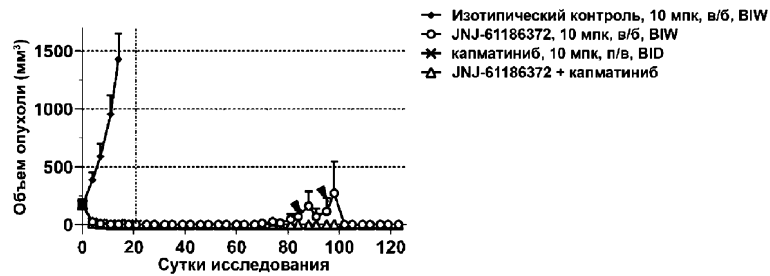
Фиг. 2



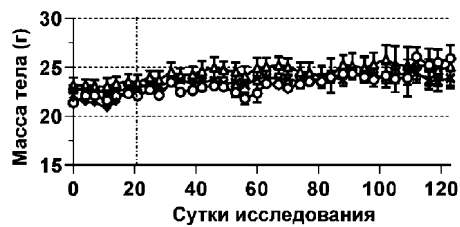
Фиг. 3А



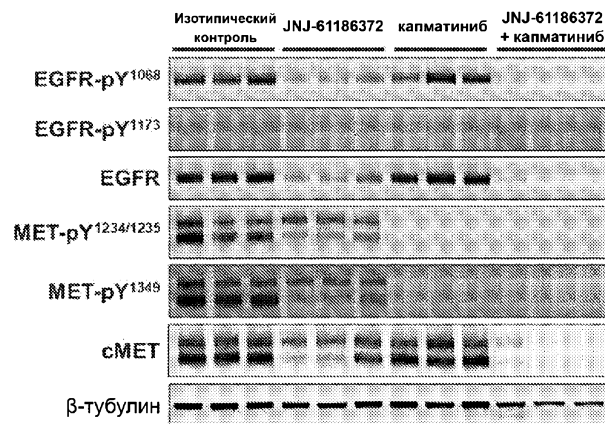
Фиг. 3В



Фиг. 4А

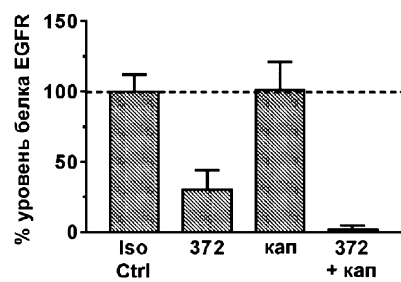


Фиг. 4В

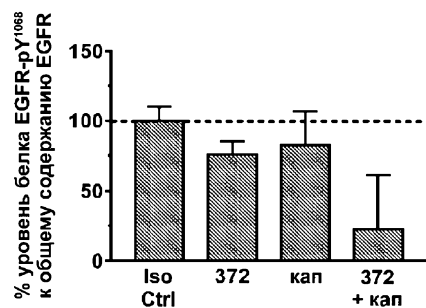


Фиг. 5

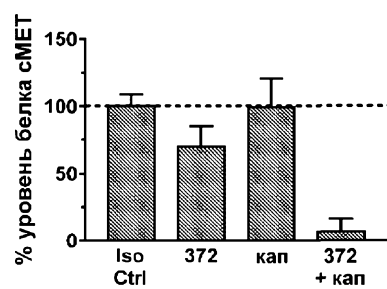




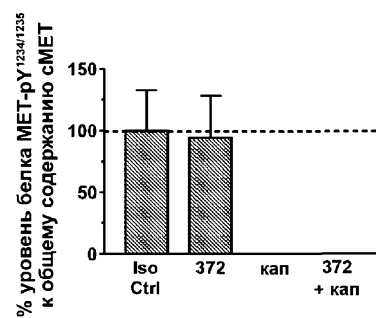
Фиг. 6А



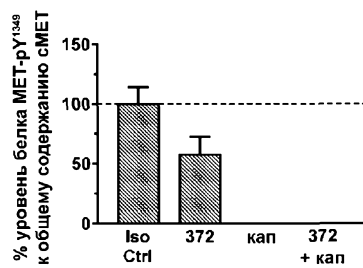
Фиг. 6В



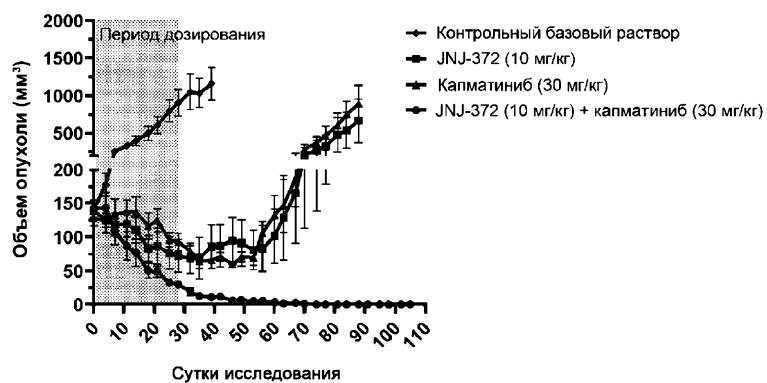
Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 7С



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2