

RU 2014121820 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2014 121 820<sup>(13)</sup> A

(51) МПК  
A61K 38/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014121820/15, 21.11.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.11.2011 US 61/562,157;  
27.04.2012 US 61/639,452

(43) Дата публикации заявки: 27.12.2015 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 23.06.2014

(86) Заявка РСТ:  
US 2012/066205 (21.11.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/078271 (30.05.2013)

Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,  
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):  
**ИММЮНОДЖЕН, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):  
**СЕТИАДИ Джулианто (US),**  
**ПАРК Питер У. (US),**  
**ЧИТТЕНДЕН Томас (US)**

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ, УСТОЙЧИВЫХ К АНТИ-EGFR ТЕРАПИЯМ, С ПОМОЩЬЮ КОНЪЮГАТА АНТИТЕЛА EGFR С ЦИТОТОКСИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ**

**(57) Формула изобретения**

1. Способ ингибирования роста рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)-экспрессирующих опухолевых клеток, которые являются устойчивыми или трудноподдающимися лечению с помощью терапии EGFR, который включает приведение указанных опухолевых клеток в контакт с эффективным количеством иммуноконъюгата антитела с EGFR.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение анти-EGFR антитела.

3. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что терапию, включающую введение анти-EGFR антитела, выбирают из группы, которая состоит из: цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, некитумумаба и нимотузумаба.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR, выбранного из группы, состоящей из: эрлотиниба, гефитиниба, лапатиниба и BIB2992.

6. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна из опухолевых клеток: (1) содержит одну или несколько мутаций в EGFR-кодирующем гене; (2) содержит одну или несколько мутаций в кодирующем PIK3CA, RAS или PTEN гене; (3) имеет

RU 2014121820 A

R U 2 0 1 4 1 2 1 8 2 0 A

активированный каскад реакций MET или IGF1R; (4) имеет мезенхимальную гистологию или притерпевает эпителиально-мезенхимальный переход; или (5) имеет амплификацию гена ERBB2 или увеличенное получение белка HER2.

7. Способ по п. 6, характеризующийся тем, что мутированный ген EGFR содержит мутацию EGFRvIII или T790M.

8. Способ по п. 6, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна указанная опухолевая клетка содержит одну или несколько мутаций в кодирующих PIK3CA, RAS или PTEN генах.

9. Способ по п. 6, характеризующийся тем, что активирован каскад реакций MET или IGF1R.

10. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что указанная активация каскада MET вызвана амплификацией гена MET.

11. Способ лечения рака у пациента, включающий введение эффективного количества иммуноконьюгата антитела с EGFR для ингибирования роста опухолевых клеток у указанного пациента, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна из опухолевых клеток: (1) содержит одну или несколько мутаций в кодирующем EGFR гене; (2) содержит одну или несколько мутаций в кодирующем PIK3CA, RAS или PTEN гене; (3) имеет активированный каскад реакций MET или IGF1R; (4) имеет мезенхимальную гистологию или притерпевает эпителиально-мезенхимальный переход; или (5) имеет амплификацию гена ERBB2 или увеличенное получение белка HER2.

12. Способ по п. 11, характеризующийся тем, что указанный рак представляет собой плоскоклеточный рак, рак легких, рак головы и шеи или EGFR-положительный рак.

13. Способ по п. 11, характеризующийся тем, что указанная активация MET вызвана амплификацией гена MET.

14. Способ по п. 11, характеризующийся тем, что EGFR терапия у указанного пациента ранее завершилась неудачей или на данный момент проходит неудачно.

15. Способ по п. 14, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение анти-EGFR антитела.

16. Способ по п. 15, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение анти-EGFR антитела, выбранного из группы, состоящей из: цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, некитумумаба и нимотузумаба.

17. Способ по п. 14, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR.

18. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR, выбранного из группы, состоящей из эрлотиниба, гефитиниба, лапатиниба и BIB2992.

19. Способ лечения рака у пациента, который включает:

(а) идентификацию опухолевых клеток указанного пациента, которые (1) содержат одну или несколько мутаций в EGFR-кодирующем гене; (2) содержат одну или несколько мутаций в кодирующем PIK3CA, RAS или PTEN гене; (3) имеют активированный каскад реакций MET или IGF1R; или (4) имеют мезенхимальную гистологию или претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход; и

(б) введение указанному пациенту эффективного количества иммуноконьюгата антитела с EGFR.

20. Способ по п. 19, характеризующийся тем, что указанный рак представляет собой плоскоклеточный рак, рак легких, рак головы и шеи или EGFR-положительный рак.

21. Способ по п. 19, характеризующийся тем, что указанная активация MET вызвана амплификацией гена MET.

22. Способ по п. 19, характеризующийся тем, что EGFR терапия у указанного пациента ранее завершилась неудачей или на данный момент проходит неудачно.

R U 2 0 1 4 1 2 1 8 2 0 A

23. Способ по п. 22, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение анти-EGFR антитела.
24. Способ по п. 23, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение анти-EGFR антитела, выбранного из группы, состоящей из: цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, некитумумаба и нимотузумаба.
25. Способ по п. 22, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR.
26. Способ по п. 25, характеризующийся тем, что указанная терапия включает введение ингибитора киназы EGFR, выбранного из группы, состоящей из: эрлотиниба, гефитиниба, лапатиниба и BIB2992.
27. Способ лечения рака у пациента, включающий введение эффективного количества иммуноконьюгата антитела с EGFR для ингибирования роста опухолевых клеток у указанного пациента, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна опухолевая клетка является устойчивой к терапии, которая содержит ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK).
28. Способ по п. 27, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна из опухолевых клеток содержит транслокацию EML4-ALK.
29. Способ по п. 27, характеризующийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.
30. Способ по п. 27, характеризующийся тем, что ингибитор ALK представляет собой кризотиниб.
31. Способ лечения рака у пациента, который включает:
- (а) идентификацию у указанного пациента опухолевых клеток, устойчивых по меньшей мере к одному ингибитору ALK; и
- (б) введение указанному пациенту эффективного количества иммуноконьюгата антитела с EGFR.
32. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что по меньшей мере одна из опухолевых клеток содержит транслокацию EML4-ALK.
33. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.
34. Способ по п. 31, характеризующийся тем, что ингибитор ALK представляет собой кризотиниб.
35. Способ по любому из пп. 1-34, характеризующийся тем, что указанный иммуноконьюгат имеет формулу (A)-(L)-(C), где:
- (A) представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывает EGFR;
- (L) представляет собой линкер; и
- (C) представляет собой цитотоксическое средство; и
- характеризующийся тем, что указанный линкер (L) связывает (A) с (C).
36. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что указанное антитело EGFR содержит вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO:1 и вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NO:2 или 3.
37. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что указанный линкер выбирают из группы, которая состоит из расщепляемого линкера, нерасщепляемого линкера, гидрофильного линкера и линкера на основе дикарбоновой кислоты.
38. Способ по п. 37, характеризующийся тем, что указанный линкер представляет собой нерасщепляемый линкер.
39. Способ по п. 37, характеризующийся тем, что указанный линкер выбирают из группы, которая содержит: N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)пентаноат (SPP); N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)бутаноат (SPDB) или N-сукцинимидил-4-(2-

пиридилидитио)-2-сульфобутаноат (сульфо-SPDB); N-сукцинимидил-4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилат (SMCC); N-сульфосукцинимидил-4-(малеимидометил) циклогексанкарбоксилат (sulfoSMCC); N-сукцинимидил-4-(йодацетил)-аминобензоат (SIAB); сложный эфир N-сукцинимидил-[*(N*-малеимидопропионамидо)-тетраэтиленгликоля] (NHS-PEG4-малеимид); сложный эфир N-(бета-малеимидопропилокси)сукцинимида (BMPS); N-сукцинимидильный сложный эфир гамма-малеимидомасляной кислоты (GMBS).

40. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что указанное цитотоксическое средство выбирают из группы, которая состоит из майтанзиноида, аналога майтанзиноида, доксорубицина, модифицированного доксорубицина, бенздиазепина, таксоида, CC-1065, аналога CC-1065, дуокармицина, аналога дуокармицина, калихеамицина, доластатина, аналога доластатина, ауристатина, производного томаймицина и производного лептомицина или пролекарственной формы средства.

41. Способ по п. 40, характеризующийся тем, что указанное цитотоксическое средство представляет собой майтанзиноид.

42. Способ по п. 41, характеризующийся тем, что указанное цитотоксическое средство представляет собой N(2')-диацетил-N(2')-(3-меркапто-1-оксолопропил)-майтанзин (DM1) или N(2')-диацетил-N(2')-(4-меркапто-4-метил-1-оксолентил)-майтанзин (DM4).

43. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что иммуноконьюгат антитела с EGFR содержит антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи с SEQ ID NO:1 и вариабельную область легкой цепи с SEQ ID NOs:2 или 3; линкер SMCC; и майтанзиноид DM1.

44. Способ по п. 35, характеризующийся тем, что иммуноконьюгат антитела с EGFR вводят с противоопухолевым средством.

45. Способ по п. 44, характеризующийся тем, что иммуноконьюгат антитела с EGFR вводят одновременно с противоопухолевым средством.

46. Способ по п. 44, характеризующийся тем, что иммуноконьюгат антитела с EGFR и противоопухолевое средство вводят в любой последовательности во времени.

47. Способ по любому из пп. 11-34, характеризующийся тем, что указанный пациент является человеком.