



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202342057 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112104066

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/573 (2006.01)**A61K31/47 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/02/07 美國

63/307,375

2022/07/14 美國

63/389,042

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：阿格拉瓦爾 崔夏拉 AGRAWAL, TRISHALA (US)；馬哈帝維亞 帕爾希亞

MAHADEVIA, PARTHIV (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 111 頁

(54)名稱

用於減少用 E G F R / M E T 雙特異性抗體治療之患者的輸注相關反應之方法

(57)摘要

本發明係關於在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(infusion-related reaction, IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予(a)地塞米松(dexamethasone)；(b)孟魯司特(montelukast)；或(c)胺甲喋呤(methotrexate)至該對象。

The present invention relates to methods of reducing occurrence or severity of infusion-related reactions (IRRs) in a subject treated with an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody, comprising administering (a) dexamethasone; (b) montelukast; or (c) methotrexate to the subject.

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於減少用EGFR/MET雙特異性抗體治療之患者的輸注相關反應之方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR REDUCING INFUSION-RELATED REACTIONS IN PATIENTS TREATED WITH EGFR/MET BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(infusion-related reaction, IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予(a)地塞米松(dexamethasone)；(b)孟魯司特(montelukast)；或(c)胺甲喋呤(methotrexate)至該對象。

【英文】

The present invention relates to methods of reducing occurrence or severity of infusion-related reactions (IRRs) in a subject treated with an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody, comprising administering (a) dexamethasone; (b) montelukast; or (c) methotrexate to the subject.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於減少用EGFR/MET雙特異性抗體治療之患者的輸注相關反應之方法

【英文發明名稱】 METHODS FOR REDUCING INFUSION-RELATED REACTIONS IN PATIENTS TREATED WITH EGFR/MET BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2022年2月7日申請之美國臨時專利申請案第63/307,375號及2022年7月14日申請之美國臨時專利申請案第63/389,042號之優先權，其揭露全文以引用方式併入本文中。

電子提交序列表之參照

【0002】 本申請案之序列表係經由美國專利及商標局專利中心以XML格式序列表電子提交，檔案名稱為「JBI6706WOPCT1SEQLIST.xml」，建立日期為2023年1月23日，且檔案大小為20千位元組(KB)。所提交之此序列表係本說明書之一部分，其全文以引用方式併入本文中。

【0003】 本發明係關於在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(infusion-related reaction,

IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予(a)地塞米松(dexamethasone)；(b)孟魯司特(montelukast)；或(c)胺甲喋呤(methotrexate)至該對象。

【先前技術】

【0004】 阿米維單抗(amivantamab)係一種雙特異性EGF受體導向及MET受體導向之抗體，經FDA核准用於治療具有EGFR外顯子20插入突變之局部晚期或轉移性NSCLC之成年患者，如藉由FDA核准之測試所偵測，其疾病已在基於鉑之化學療法期間或之後進展。阿米維單抗投予可造成一部分患者的輸注相關反應(IRR)。IRR之徵象及症狀包括但不限於呼吸困難、潮紅、發燒、發冷、噁心、胸部不適、低血壓、及嘔吐。在引入新的蛋白質治療性輸注後，經常觀察到包括嚴重反應之全身性IRR，但誘導反應之機制不相同。

【發明內容】

【0005】 需要會減少用EGFR/c-Met雙特異性抗體（諸如阿米維單抗）治療之患者的輸注相關反應(IRR)之經改善治療劑組合。

【0006】 本揭露一般係關於可用於治療用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療之患者的IRR之方法。

【0007】 在一個態樣中，本揭露提供一種在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予(a)地塞米松；(b)孟魯司特(montelukast)；或(c)胺甲喋呤。

【0008】 在一些實施例中，抗體包含：

第 2 頁，共 89 頁(發明說明書)

- 特異性結合 EGFR 之第一域，其包含分別為 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、及 6 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列；及
- 特異性結合 c-Met 之第二域，其包含分別為 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及 12 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0009】 在一些實施例中，第一域包含SEQ ID NO:13之重鏈可變區(VH)及SEQ ID NO:14之輕鏈可變區(VL)，且第二域包含SEQ ID NO:15之VH及SEQ ID NO:16之VL。

【0010】 在一些實施例中，抗體屬於IgG1同型。

【0011】 在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:17之第一重鏈(HC1)、SEQ ID NO:18之第一輕鏈(LC1)、SEQ ID NO:19之第二重鏈(HC2)、及SEQ ID NO:20之第二輕鏈(LC2)。

【0012】 在一些實施例中，抗體係經單離之雙特異性抗體。

【0013】 在一些實施例中，雙特異性抗體係阿米維單抗。

【0014】 在一些實施例中，抗體係以約700 mg至約1,400 mg之劑量投予。

【0015】 在一些實施例中，抗體係以約700 mg、約1,050 mg、或約1,400 mg之劑量投予。

【0016】 在一些實施例中，抗體係以約1,400 mg之劑量投予。

【0017】 在一些實施例中，抗體係以約1,050 mg之劑量投予。

【0018】 在一些實施例中，抗體係以約700 mg之劑量投予。

【0019】 在一些實施例中，抗體係每週投予一次或每兩週投予一次。

【0020】 在一些實施例中，抗體在前4週係每週投予一次，接著係每2週投予一次。

【0021】 在一些實施例中，抗體係作為單一療法投予。

【0022】 在一些實施例中，向用抗EGFR/c-Met抗體治療之對象進一步投予一或多種化學治療劑。

【0023】 在一些實施例中，一或多種化學治療劑包含酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。

【0024】 在一些實施例中，一或多種化學治療劑包含拉澤替尼(Lazertinib)。

【0025】 在一些實施例中，一或多種化學治療劑包含奧希替尼(osimertinib)。

【0026】 在一些實施例中，胺甲喋呤係在投予抗EGFR/c-Met抗體前7天至3天之間投予。

【0027】 在一些實施例中，胺甲喋呤係以25 mg之劑量投予。

【0028】 在一些實施例中，孟魯司特係在投予抗EGFR/c-Met抗體前4天開始每天投予。

【0029】 在一些實施例中，孟魯司特係投予5次。

【0030】 在一些實施例中，孟魯司特係以10 mg之劑量投予。

【0031】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投予抗EGFR/c-Met抗體之第一天及第二天投予IV地塞米松，其中地塞米松之投予係在抗EGFR/c-Met抗體之投予前45至60分鐘。

【0032】 在一些實施例中，IV地塞米松係以10 mg之劑量投予。

【0033】 在一些實施例中，口服地塞米松係在投予抗EGFR/c-Met抗體前1天投予。

【0034】 在一些實施例中，口服地塞米松係以8 mg之每日總劑量投予。

【0035】 在一些實施例中，該方法進一步包含在投予抗EGFR/c-Met抗體之第一天及第二天投予IV地塞米松，其中IV地塞米松係以10至20 mg之間之劑量投予。

【0036】 在一些實施例中，該方法進一步包含用抗組織胺、解熱劑、或糖皮質素中之一或多者投予預用藥。

【0037】 在一些實施例中，預用藥進一步包含二苯胺明(diphenhydramine)。

【0038】 在一些實施例中，二苯胺明係以25至50 mg之劑量投予。

【0039】 在一些實施例中，預用藥進一步包含乙醯胺酚(acetaminophen)。

【0040】 在一些實施例中，乙醯胺酚係以650至1,000 mg之劑量投予。

【圖式簡單說明】 無

【實施方式】

定義

【0041】 所有在本說明中引用、包括但不限於專利及專利申請文件之發表文獻在此全部併入作為參照。

【0042】 應理解的是，本文中所使用的用語僅用於描述特定實施例，且不意欲為限制性。除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學用語，均與具有本發明有關技藝之通常知識者所一般了解之意義相同。

【0043】 雖然任何類似或等效於本文中所述者之方法及材料可用於測試本發明之實務中，本文中仍描述例示性材料及方法。在描述及請求本發明時，將使用下列用語。

【0044】 當呈現清單時，除非另有陳述，否則應理解該清單之各個別元件及該清單之每種組合皆係分開的實施例。例如，呈現為「A、B、或C」的實施例清單將解讀為包括實施例「A」、「B」、「C」、「A或B」、「A或C」、「B或C」、或「A、B、或C」。

【0045】 於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非內文另有明確說明，否則單數形式的「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱。因此，例如對於「一細胞(a cell)」之指稱包括兩或更多個細胞之組合與類似者。

【0046】 多個所述元件之間的連接用語「及/或(and/or)」係理解為涵蓋個別及組合選項兩者。例如，其中兩個元件係藉由「及/或」連接時，第一選項係指第一元件在沒有第二元件的情況下之適用性。第二選項係指第二元件在沒有第一元件的情況下之適用性。第三選項係指第一元件及第二元件一起之適用性。這些選項之任一者應理解為落入該含義內，並因此滿足如本文中所使用之

用語「及/或」之要求。該等選項之多於一者的並行適用性亦應理解為落入該含義內，並因此滿足用語「及/或」之要求。

【0047】 連接詞「包含(comprising)」、「基本上由...組成(consisting essentially of)」、及「由...組成(consisting of)」意欲意味著彼等在專利語言中一般公認的意義；亦即，(i)「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵在於(characterized by)」同義，係包括式或開放式，且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；(ii)「由...所組成」排除申請專利範圍中未指明之任何元件、步驟、或成分；且(iii)「基本上由...組成」將請求項的範疇限制在所指明的材料或步驟「及不實質影響（所請發明的）（多個）基本及新穎特徵者」。以片語「包含」（或其均等詞）描述的實施例亦提供以「由...組成」及「基本上由...組成」所獨立描述之實施例。

【0048】 「約(about)」意指在特定值的可接受誤差範圍內，如所屬技術領域中具有通常知識者所判定，其將部分地取決於該值是如何測量或判定的，亦即測量系統的限制。除非在實例或說明書中的其他地方在一特定檢定、結果或實施例的上下文中另有明確說明，「約(about)」意指根據本領域的實務在一個標準偏差內，或者至多5%的範圍，以較大者為準。

【0049】 用語「抗體(antibody/antibodies)」係以廣義的方式意指並包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化(humanized)、及嵌合單株抗體）、全長抗體、抗原結合片段、多特異性抗體（諸如雙特異性、三特異性、四特異性等）、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗

體、及任何其他包含具有所需特異性之抗原結合位點的免疫球蛋白分子之修飾構形。

【0050】 「特異性結合(secific binding/specifically bind/specifically binding)」或「結合(bind)」係指抗體以比對其他抗原更大的親和力結合至抗原或抗原內之表位。一般而言，抗體以下列平衡解離常數(K_D)結合至抗原或抗原內之表位：約 5×10^{-8} M或更低，例如約 1×10^{-9} M或更低、約 1×10^{-10} M或更低、約 1×10^{-11} M或更低、或約 1×10^{-12} M或更低，一般以小於其結合至非特異性抗原（例如BSA、酪蛋白）之 K_D 至少一百倍的 K_D 結合。解離常數可使用已知規程測量。然而，結合至抗原或抗原內之表位的抗體可能對於其他相關抗原具有交叉反應性，例如對於來自其他物種（諸如人類或猴）的相同抗原（同源物(homolog)）具有交叉反應性，例如食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*, cynomolgus, cyno)或黑猩猩(*Pan troglodytes*, chimpanzee, chimp)。當單特異性抗體結合一種抗原或一種表位時，雙特異性抗體結合兩種不同的抗原或兩種不同的表位。

【0051】 「互補決定區(complementarity determining region)」(CDR)係結合抗原之抗體區。CDR可使用各種描繪定義，諸如Kabat (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)、及AbM (Martin and Thornton (1996) *J Bmol Biol* 263: 800-15)。描述各種描繪與可變區編號之間之對應性（參見例如Lefranc *et al.* (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77；Honegger and Pluckthun, (2001) *J Mol Biol* 309:657-70；國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, 第8頁，共89頁(發明說明書)

IMGT)資料庫；網路資源，[http://www_imgt_org](http://www.imgt.org)）。可用程式（諸如UCL Business PLC之abYsis）可用於描繪CDR。本文中所使用之用語「CDR」、「HCDR1」、「HCDR2」、「HCDR3」、「LCDR1」、「LCDR2」及「LCDR3」包括由上述Kabat、Chothia、IMGT、或AbM中的任何方法定義的CDR，除非在說明書中另有明確說明。

【0052】 「全長抗體(full-length antibody)」包含藉由雙硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)以及其多聚體（例如IgM）。各重鏈包含重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區（包含域CH1、鉸鏈、CH2、及CH3）。每條輕鏈包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。VH區及VL區可進一步細分成散佈於架構區(FR)中的多個高度變異區，其被稱為互補決定區(CDR)。各VH及VL係由三個CDR及四個FR鏈段構成，以下列順序自胺基至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及FR4。

【0053】 「抗原結合片段(antigen binding fragment)」係指結合抗原之免疫球蛋白分子之一部分。抗原結合片段可為合成的、可酶促獲得的、或經基因工程改造之多肽，且包括VH、VL、VH及VL、Fab、F(ab')₂、Fd、及Fv片段、由一個VH域或一個VL域所組成之域抗體(dAb)、鯊可變IgNAR域(shark variable IgNAR domain)、駱駝化VH域、由模擬抗體之CDR（諸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2、及/或HCDR3、以及LCDR1、LCDR2、及/或LCDR3）的胺基酸殘基所組成之最小識別單元。VH及VL域可經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中VH/VL域可進行分子內配對，或在VH及VL域係由分開的單鏈抗體構築體表現之情況下則進行分子間配對，以形

成單價抗原結合位點，諸如單鏈Fv (scFv)或雙鏈抗體(diabody)；其描述於例如國際專利公開案第WO1998/44001號、第WO1988/01649號、第WO1994/13804號、及第WO1992/01047號。

【0054】 「單株抗體(monoclonal antibody)」係指自實質上均質的抗體分子群體獲得之抗體，亦即，除了可能的熟知改變之外包含該群體之個別抗體係同一的，熟知改變諸如自抗體重鏈移除C端離胺酸或轉譯後修飾，轉譯後修飾諸如胺基酸異構化或脫氫胺化、甲硫胺酸氧化、或天冬氫胺酸或麩氫胺酸脫氫胺化。單株抗體一般結合一種抗原表位。雙特異性單株抗體會結合兩種不同的抗原表位。單株抗體可在抗體群體內具有異質性糖基化。單株抗體可係單特異性或多特異性的（諸如雙特異性的）、單價、二價、或多價的。

【0055】 「人源化抗體(humanized antibody)」係指抗原結合位點係衍生自非人類物種且可變區架構係衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體。人源化抗體可在架構區中包括刻意引入之突變，使得架構可能不是所表現人類免疫球蛋白或生殖系基因序列之確切複本。

【0056】 「人類抗體(human antibody)」係指具有重鏈及輕鏈可變區之抗體，其中架構及抗原結合位點兩者皆衍生自人源序列。若抗體含有恆定區或恆定區之一部分，則恆定區亦衍生自人源序列。抗原結合位點衍生自非人類物種的抗體不包括在「人類抗體」的定義中。

【0057】 若該抗體的可變區係得自使用人類生殖系免疫球蛋白或重排(rearranged)免疫球蛋白基因的系統，則人類抗體包含衍生自人源序列的重或輕鏈可變區。非限制性實例系統包括經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因

庫、及基因轉殖非人類動物（諸如帶有人類免疫球蛋白基因座之小鼠或大鼠）。人類抗體當相較於人類生殖系或重排免疫球蛋白序列時一般含有胺基酸差異，此係由於例如天然發生之體細胞突變、在架構或抗原結合位點中之刻意取代、及在非人類動物中選殖或VDJ重組期間引入之取代所致。一般而言，人類抗體之胺基酸序列與由人類生殖系或重排免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少80%同一。例如，約：80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%同一。在一些情況下，人類抗體可含有衍生自人類架構序列分析之共有(consensus)構架序列（參見例如Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. 296:57-86 (2000)）、或併入展示在噬菌體上之人類免疫球蛋白基因庫中之合成HCDR3（參見例如Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010)及國際專利公開案第WO2009/085462號）。

【0058】 「雙特異性(bispecific)」係指特異性結合兩種不同抗原或相同抗原內兩種不同表位之抗體。雙特異性抗體可對其他相關抗原具有交叉反應性，例如對來自其他物種（諸如人類或猴）之相同抗原（同源物(homolog)）具有交叉反應性，例如食蟹獼猴(*Macaca cynomolgus*, cynomolgus, cyno)或黑猩猩(*Pan troglodytes*)，或可結合在二或更多種不同抗原之間共有的表位。

【0059】 「雙特異性抗EGFR/c-Met抗體」或「雙特異性EGFR/c-Met抗體」係指具有特異性結合EGFR之第一域及特異性結合c-Met之第二域的雙特異性抗體。特異性結合EGFR及c-Met之域一般係VH/VL對，且就與EGFR及c-Met之結合而言，雙特異性抗EGFR/c-Met抗體係單價的。

【0060】 「經單離(isolated)」係指已自產出該分子之系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均質分子群體（諸如合成多核苷酸、多肽載體、或病毒）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「單離」係指實質上不含其他細胞材料及/或化學物之分子，且涵蓋單離成更高純度之分子，諸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%純度。

【0061】 免疫球蛋白可被分為下列五大類：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，視重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列而定。IgA及IgG係進一步被細分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可被分為兩種明確不同類型（即kappa (κ)及lambda (λ))中之一者，其視其恆定域的胺基酸序列而定。

【0062】 如本申請案中所使用，「低岩藻糖(low fucose)」或「低岩藻糖含量(low fucose content)」係指抗體之岩藻糖含量在約1%至15%之間。

【0063】 如本文中所使用，「正常岩藻糖(normal fucose)」或「正常岩藻糖含量(normal fucose content)」係指抗體之岩藻糖含量約超過50%，一般約超過80%或超過85%。

【0064】 「重組(recombinant)」係指當來自不同來源之鏈段經連接以產生重組DNA、抗體、或蛋白質時，藉由重組手段製備、表現、建立、或單離之DNA、抗體、及其他蛋白質。

【0065】 「載劑(carrier)」係指與本發明之抗體一起投予的稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此等媒劑可為液體如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。例如，可使用0.4%鹽水及0.3%甘胺酸以調配雙特異性抗EGFR/c-Met抗體。這些溶液係無菌且通常不含顆粒物質。彼等可藉由習用、習知的滅菌技術（如過濾）來滅菌。針對腸胃外投予，載劑可包含無菌水，且可添加其他賦形劑以增加溶解度或保存性。可注射懸浮液或溶液也可利用水性載劑以及適當的添加劑製備。合適的媒劑及配方（包括其他人類蛋白質，例如人類血清白蛋白）係描述於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092，特別參見pp. 958-989。

【0066】 「用量(dosage)」係指對象將要服用之治療劑或藥物之量及對象將要服用之治療劑之次數之頻率的資訊。「劑量(dose)」係指每次服用治療劑或藥物之量或數量。

【0067】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指有效達成所欲治療成果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中誘發所欲反應的能力。有效的治療劑或治療劑組合之例示性指標包括例如患者之幸福感改善。

【0068】 「共投予(co-administration)」、「與...一起投予(administration with)」、「與...組合投予(administration in combination with)」、「與...組合(in combination with)」或類似者涵蓋向單一患者投予所選治療劑或藥物，且意

欲包括治療劑或藥物係藉由相同或不同投予途徑投予或在相同或不同時間投予的治療方案。

【0069】 「固定組合(fixed combination)」係指包含二或更多種化合物之單一醫藥組成物。

【0070】 「非固定組合(non-fixed combination)」係指分開的醫藥組成物，其中各者包含一或多種化合物。一或多種化合物或單位劑型可作為分開實體，在沒有特定間隔時間限制的情況下，同時、並行、或依序投予，其中此投予在對象體內提供有效水平的兩種化合物。

【0071】 「拮抗劑(antagonist)」或「抑制劑(inhibitor)」係指當與細胞蛋白質結合時，抑制至少一種由該蛋白質之天然配體誘導之反應或活性的分子。當至少一種反應或活性比在拮抗劑不存在（例如陰性對照）下所抑制之至少一種反應或活性被抑制多出至少約20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%時，或當該抑制相較於在拮抗劑不存在下之抑制統計顯著的時，該分子係拮抗劑。

【0072】 疾病或病症（諸如癌症）之「治療(treat/treating/treatment)」係指達成下列中之一或多者：減少病症之嚴重性及/或持續時間、抑制所治療病症特有之症狀的惡化、限制或預防病症於先前已患有該病症之對象中再發、或限制或預防症狀於先前已有該病症症狀之對象中再發。

【0073】 疾病或病症之「預防(prevent/preventing/prevention)」或「疾病預防(prophylaxis)」意指預防病症在對象中發生。

【0074】 「有反應的(responsive)」、「反應性(responsiveness)」、或「可能有反應(likely to respond)」係指任何種類的改善或正向反應，諸如一或多種症狀的減輕或改善、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定化（亦即不惡化）、預防疾病的擴散、延緩或減緩疾病進展、改善或緩和疾病狀態、及緩解（無論部分或完全），無論是可偵測或不可偵測的。

【0075】 「對象(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲動物等。用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用。

【0076】 「癌症(cancer)」係指細胞異常生長，其傾向於以不受控方式增殖，且在某些情況下轉移（擴散）至患者身體之其他區域。

【0077】 「EGFR或c-Met表現性癌症(EGFR or c-Met expressing cancer)」係指具有可偵測的EGFR或c-Met表現、或具有EGFR或c-Met突變或擴增之癌症。EGFR或c-Met表現、擴增、及突變狀態可使用已知方法偵測，諸如定序、次世代定序、螢光原位雜交、免疫組織化學、流式細胞術、或西方墨點法。

【0078】 「表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor)」或「EGFR」係指具有GenBank存取號NP_005219中所示之胺基酸序列的人類EGFR（亦稱為HER1或ErbB1 (Ullrich *et al.*, *Nature* 309:418-425, 1984)）以及其天然存在的變體。

【0079】 如本文中所使用，「肝細胞生長因子受體(hepatocyte growth factor receptor)」或「c-Met」係指具有GenBank存取號：NP_001120972中所示之胺基酸序列的人類c-Met及其天然變體。

【0080】 「新診斷(newly diagnosed)」係指已診斷出患有EGFR或c-Met表現性癌症但尚未接受CRC（例如mCRC）治療之對象。

【0081】 「難治性(refractory)」係指對治療沒有反應的疾病。難治性疾病可在治療之前或在開始治療時對該治療具有抗性，或者難治性疾病可在治療期間變成具有抗性。

【0082】 「復發(relapsed)」係指在先前用治療劑治療後的一段時間改善之後，疾病或疾病之徵象及症狀的回歸。

【0083】 「診斷(diagnosing/diagnosis)」係指判定對象是否罹患給定疾病或病況、或可能在未來發展給定疾病或病況、或可能對先前診斷之疾病或病況之治療有反應的方法，亦即依據對治療有反應之可能性將患者群體分層。診斷一般係由醫師基於待診斷之疾病之一般指南或指示對象可能對特定治療有反應之其他標準進行。

【0084】 「生物樣本(biological sample)」係指自對象單離出的類似流體、細胞、或組織之集合，以及存在於對象內的流體、細胞、或組織。例示性樣本係生物流體（諸如血液、血清及漿液(serosal fluid)、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液(cystic fluid)、淚滴、糞便、痰、分泌組織及器官的黏膜分泌物、陰道分泌物）、腹水、胸膜腔、圍心腔、腹膜腔(peritoneal)、腹腔(abdominal)、及其他體腔的流體、藉由支氣管灌洗(bronchial lavage)收集的流

體、滑液、與對象或生物來源接觸的液體溶液（例如細胞及器官培養基，包括細胞或器官條件培養基、灌洗液、及類似者）、組織活檢、腫瘤組織活檢、腫瘤組織樣本、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物、或細胞培養物。

本揭露之方法

【0085】 在一個態樣中，本揭露提供一種在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松中之一或多者。

【0086】 在一個態樣中，本揭露提供一種在用組合療法治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，該組合療法包含抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體，該方法包含投予胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松中之一或多者。

減少IRR之方法

【0087】 本揭露提供一種在用特異性結合抗表皮生長因子受體(EGFR)及/或肝細胞生長因子受體(c-Met)之抗體治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法。在一個實施例中，將對象用組合療法治療，該組合療法包含特異性結合EGFR及/或c-Met之抗體。在一個實施例中，將對象用組合療法治療，該組合療法包含阿米維單抗。

【0088】 腸胃外投予之EGFR/c-Met雙特異性抗體可能造成患者或對象的不良反應或不良事件(adverse event, AE)，特別是輸注相關反應(IRR)。如美國

處方資訊(United States Prescribing Information)中針對RYBREVANT（阿米維單抗）所報告(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYPREVENT-pi.pdf)，在CHRYSLIS研究中，在302名患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)且以建議2期劑量(recommended Phase 2 dose, RP2D)接受IV阿米維單抗作為單一藥劑之患者中，IRR係最常發生的不良反應之一，發生率為66%。

【0089】 不良反應或不良事件(AE)係正在或已被投予EGFR/c-Met雙特異性抗體之患者或對象的任何不幸醫學事件(untoward medical occurrence)。在一些實施例中，AE係IRR。在一些實施例中，IRR係輕度IRR，表現為（但不限於）在輸注期間或在輸注之後的發冷、噁心、呼吸困難、潮紅、胸部不適、低血壓、嘔吐、心搏過速、發燒、或任何其他症狀。在一些實施例中，IRR係在引入新的蛋白質治療性輸注（諸如EGFR/c-Met雙特異性抗體）後之全身性IRR，包括嚴重反應。在一些實施例中，EGFR/c-Met雙特異性抗體係阿米維單抗。在一些實施例中，IRR之嚴重性係根據美國國家癌症研究院常見不良事件評價標準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)第5.0版進行分級。嚴重性量表範圍從1級（輕度）至5級（死亡）。1級=輕度，2級=中度，3級=重度，4級=危及生命，且5級=與不良事件相關之死亡。在一些實施例中，在從週期1第1天開始並在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後30天結束的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療的週期1第1天評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治

療開始之後至多3個月的時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後1天至30天之間的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後1天至5天之間的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後1天至10天之間的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後1天至15天之間的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。在一些實施例中，在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療結束之後1天至20天之間的任何時間評估患者或對象的IRR之存在。

【0090】 在一些實施例中，減少IRR之發生或嚴重性之方法包含投予胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松中之一或多者。在一些實施例中，減少IRR之發生或嚴重性之方法包含投予胺甲蝶呤。在一些實施例中，減少IRR之發生或嚴重性之方法包含投予孟魯司特。在一些實施例中，減少IRR之發生或嚴重性之方法包含投予地塞米松。

胺甲蝶呤

【0091】 胺甲蝶呤(MTX) [N-[4-[(2,4-二胺基-6-喋啶基)甲基]甲基胺基]苯甲醯基]-L-麩胺酸]係一種經FDA核准之葉酸拮抗劑，適用於治療類風濕性關節炎。MTX係一種抗代謝物，其通常用於自體免疫疾病之化學療法及免疫抑制劑中。胺甲蝶呤抑制二氫葉酸還原酶，干擾DNA合成、修復、及細胞複製。活性增殖組織（諸如惡性細胞、骨髓、胎兒細胞、頰及腸黏膜、及膀胱之細胞通常對胺甲蝶呤之此效應更為敏感。

第 19 頁，共 89 頁(發明說明書)

【0092】 在一些實施例中，胺甲喋呤係皮下(SC)投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係口服投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係肌內投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係靜脈內投予。

【0093】 在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前數天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至7天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至5天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至6天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至4天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至3天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1至2天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3至7天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3至6天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3至5天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前2至7天投予。

【0094】 在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前2天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前4天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前5天投予。在一些實施例中，胺甲喋呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體

治療前6天投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前7天投予。。在一些實施例中，胺甲蝶呤係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前8天投予。

【0095】 在一些實施例中，胺甲蝶呤係以12至30 mg之劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以20至30 mg之總劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以25 mg之總劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以20至30 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以25 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以20 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以21 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以22 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以23 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以24 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以26 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以27 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以28 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以29 mg之單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以30 mg之單次劑量投予。

【0096】 在一些實施例中，胺甲蝶呤係以單次劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以兩個劑量投予。在一些實施例中，胺甲蝶呤係以二或更多個劑量投予。

孟魯司特

【0097】 孟魯司特係一種口服藥物，經FDA核准用於治療慢性氣喘、及疾病預防及預防運動誘導之支氣管收縮。其亦核准用於舒緩季節性及常年性過敏性鼻炎兩者之症狀。孟魯司特抑制肥大細胞介導之白三烯釋放，且可用以減

少發炎及支氣管收縮。孟魯司特係高度選擇性白三烯受體拮抗劑，以高親和力結合至白三烯，其藉由各種類型的細胞（包括肥大細胞）排泄，且涉及可能造成氣喘及過敏性鼻炎之徵象及症狀的發炎過程。白三烯受體見於氣道細胞中，諸如巨噬細胞及平滑肌細胞。當與白三烯受體結合時，孟魯司特抑制白三烯生理效應（諸如氣道水腫、平滑肌收縮、及正常細胞活性之損害）。此作為孟魯司特潛在地減少與EGFR/c-Met雙特異性抗體IRR相關聯之症狀（例如呼吸困難）的原理。

【0098】 在一些實施例中，孟魯司特係口服投予。在一些實施例中，孟魯司特係作為注射劑投予。在一些實施例中，孟魯司特係皮下投予。在一些實施例中，孟魯司特係靜脈內投予。在一些實施例中，孟魯司特係肌內投予。

【0099】 在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予1至7次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予1次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予2次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予3次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予4次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予5次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予6次。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予7次。

【0100】 在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前5天開始投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前4天開始投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3天開始投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前2天開始投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前2天開始投予。在一些實施例中，孟魯司特係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前4天開始投予，其中孟魯司特之最後一次投予係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療的第一天給予。

【0101】 在一些實施例中，孟魯司特係以4至20 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以5至10 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以4 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以5 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以8 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以10 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以15 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以16 mg之劑量投予。在一些實施例中，孟魯司特係以20 mg之劑量投予。

地塞米松

【0102】 地塞米松係一種合成腎上腺皮質類固醇，可以經FDA核准用於過敏狀態之口服及IV配方取得。IV地塞米松(10 mg)係所有患者接受IV阿米維單抗前投予的標準預用藥。本揭露提供一種增強類固醇預裝載以降低EGFR/c-Met雙特異性抗體IRR之發生率的新穎方法。

【0103】 在一些實施例中，地塞米松係口服投予。在一些實施例中，地塞米松係皮下投予。在一些實施例中，地塞米松係靜脈內投予。在一些實施例中，地塞米松係肌內投予。

【0104】 在一些實施例中，地塞米松係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前投予。在一些實施例中，地塞米松係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前2天投予。在一些實施例中，地塞米松係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前1天投予。在一些實施例中，地塞米松係在用EGFR/c-Met雙特異性抗體治療前3或更多天投予。

【0105】 在一些實施例中，地塞米松係每天投予一次。在一些實施例中，地塞米松係每天投予兩次。

【0106】 在一些實施例中，地塞米松係以2至10 mg之劑量投予。在一些實施例中，地塞米松係以4至8 mg之劑量投予。在一些實施例中，地塞米松係以4 mg之劑量投予。在一些實施例中，地塞米松係以8 mg之劑量投予。

【0107】 在一些實施例中，除了胺甲喋呤、孟魯司特、或口服地塞米松之外，亦投予IV地塞米松。

【0108】 在一些實施例中，IV地塞米松係以10至20 mg之劑量投予。在一些實施例中，IV地塞米松係以10 mg之劑量投予。在一些實施例中，IV地塞米松係以15 mg之劑量投予。在一些實施例中，IV地塞米松係以20 mg之劑量投予。

【0109】 在一些實施例中，IV地塞米松係在IV EGFR/c-Met雙特異性抗體前45至60分鐘投予。在一些實施例中，IV地塞米松係與IV EGFR/c-Met雙特異性

抗體在同一天，在IV EGFR/c-Met雙特異性抗體前投予。在一些實施例中，IV地塞米松係在IV EGFR/c-Met雙特異性抗體投予之第一天及第二天投予。

患者群體

【0110】 在一些實施例中，用特異性結合EGFR及/或c-Met之抗體治療之對象已診斷出患有癌症。在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係肺癌、非小細胞肺癌、或小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，實體腫瘤係結腸直腸癌(CRC)。在一些實施例中，實體腫瘤係肝癌。在一些實施例中，實體腫瘤係肝細胞癌。在一些實施例中，實體腫瘤係胃癌。在一些實施例中，實體腫瘤係食道癌。在一些實施例中，實體腫瘤係頭頸癌。在一些實施例中，實體腫瘤係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0111】 在一些實施例中，癌症係上皮細胞癌。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，癌症係卵巢癌。在一些實施例中，癌症係肺癌。在一些實施例中，癌症係肺腺癌。在一些實施例中，癌症係鱗狀細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係小細胞肺癌。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係肛門癌。在一些實施例中，癌症係前列腺癌。在一些實施例中，癌症係腎癌。在一些實施例中，癌症係膀胱癌。在一些實施例中，癌症係頭頸癌。在一些實施例中，癌症係咽癌。在一些實施例中，癌症係鼻子之癌症。在一些實施例中，癌症係胰臟癌。在一些實施例中，癌症係皮膚癌。在一些實施例中，癌症係口腔癌。在一些實施例中，癌症係舌頭之癌症。在一些實施例中，癌症係食道癌。在一些實施例中，癌症係陰道癌。在一些實施例中，

癌症係子宮頸癌。在一些實施例中，癌症係脾臟之癌症。在一些實施例中，癌症係睪丸癌。在一些實施例中，癌症係胃癌。在一些實施例中，癌症係胸腺之癌症。在一些實施例中，癌症係結腸癌。在一些實施例中，癌症係甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症係肝癌。在一些實施例中，癌症係HCC。在一些實施例中，癌症係PRCC。

【0112】 在一些實施例中，癌症係EGFR或c-Met表現性癌症。

【0113】 在一些實施例中，癌症係EGFR及c-Met表現性癌症。

【0114】 在一些實施例中，癌症係EGFR表現性癌症。

【0115】 在一些實施例中，癌症係c-Met表現性癌症。

【0116】 在一些實施例中，EGFR或c-Met表現性癌症係與野生型EGFR、EGFR突變、EGFR基因擴增、增加的循環HGF水平、野生型c-Met、c-Met突變、c-Met基因擴增、或突變型KRAS相關聯。EGFR突變可係活化突變，諸如外顯子19缺失或L858R突變。在一些實施例中，EGFR突變係EGFR外顯子19突變。在一些實施例中，EGFR突變係L858R突變。

【0117】 例示性EGFR突變（諸如可與癌症相關聯之EGFR活化突變）包括點突變、缺失突變、插入突變、倒位(inversion)、或基因擴增，其導致EGFR之至少一種生物活性增加，諸如酪胺酸激酶活性升高、受體同二聚體及異二聚體之形成、配體結合增強等。突變可位於EGFR基因之任何部分或與EGFR基因相關聯之調控區，且包括外顯子18、19、20、或21中之突變。EGFR活化突變之其他實例係所屬技術領域中已知的（參見例如美國專利公開案第US2005/0272083號）。關於EGFR及其他ErbB受體之資訊係所屬技術領域中已

知的，該等ErbB受體包括受體同二聚體及異二聚體、受體配體、自磷酸化 (autophosphorylation)位點、及參與ErbB介導之信號傳導的信號傳導分子（參見例如Hynes and Lane, Nature Reviews Cancer 5: 341-354, 2005）。

【0118】 在一些實施例中，EGFR突變係E709K、L718Q、L718V、G719A、G719X、G724X、G724S、I744T、E746K、L747S、E749Q、A750P、A755V、V765M、C775Y、T790M、L792H、L792V、G796S、G796R、G796C、C797S、T854I、L858P、L858R、L861X、delE746-A750、delE746_T751InsKV、delE746_A750InsHS、delE746_T751InsFPT、delE746_T751InsL、delE746_S752InsIP、delE746_P753InsMS、delE746_T751InsA、delE746_T751InsAPT、delE746_T751InsVA、delE746_S752InsV、delE746_P753InsVS、delE746_K754InsGG、delE746_E749、delE746_E749InsP、delL747_E749、delL747_A750InsP、delL747_T751InsP、delL747_T751InsN、delL747_S752InsPT、delL747_P753InsNS、delL747_S752InsPI、delL747_S752、delL747_P753InsS、delL747_K754、delL747_T751InsS、delL747_T751、delL747_P753InsS、delA750_I759InsPT、delT751_I759InsT、delS752_I759、delT751_I759InsN、delT751_D761InsNLY、delS752_I759、delR748-P753、delL747-P753insS、delL747-T751、M766_A767InsA、S768_V769InsSVA、P772_H773InsNS、D761_E762InsX、A763_Y764InsX、Y764_Y765 InsX、M766_A767InsX、A767_V768 InsX、S768_V769 InsX、V769_D770 InsX、D770_N771 InsX、N771_P772 InsX、P772_H773 InsX、H773_V774 InsX、V774_C775 InsX、

EGFR外顯子20中之一或多個缺失、或EGFR外顯子20中之一或多個插入、EGFR外顯子19中之一或多個缺失、或EGFR外顯子19中之一或多個插入、或任何其他組合，其中X係指天然存在的胺基酸中之任一者，且可係一至七個胺基酸長。在一些實施例中，EGFR突變係L858R。突變之命名法係熟知的。

【0119】 在一些實施例中，EGFR突變係外顯子19中之一或多個缺失、或L858R、或任何其他組合。例示性外顯子19缺失係delE746-A750、delE746_T751InsKV、delE746_A750InsHS、delE746_T751InsFPT、delE746_T751InsL、delE746_S752InsIP、delE746_P753InsMS、delE746_T751InsA、delE746_T751InsAPT、delE746_T751InsVA、delE746_S752InsV、delE746_P753InsVS、delE746_K754InsGG、delE746_E749、delE746_E749InsP、delL747_E749、delL747_A750InsP、delL747_T751InsP、delL747_T751InsN、delL747_S752InsPT、delL747_P753InsNS、delL747_S752InsPI、delL747_S752、delL747_P753InsS、delL747_K754、delL747_T751InsS、delL747_T751、delL747_P753InsS、delA750_I759InsPT、delT751_I759InsT、delS752_I759、delT751_I759InsN、delT751_D761InsNLY、delS752_I759、delR748-P753、及delL747-P753insS、delL747-T751。

【0120】 例示性c-Met突變包括點突變、缺失突變、插入突變、倒位、或基因擴增，其導致c-Met蛋白之至少一種生物活性增加，諸如酪胺酸激酶活性升高、受體同二聚體及異二聚體之形成、配體結合增強等。突變可位於c-Met基因之任何部分或與基因相關聯之調控區，諸如c-Met之激酶域中之突變。例示性c-Met突變係在殘基位置N375、V13、V923、R175、V136、L229、

S323、R988、S1058/T1010、及E168之突變，或外顯子14跳躍突變。在一些實施例中，c-Met突變係c-Met外顯子14跳躍突變。

【0121】 用於偵測EGFR及c-Met突變或基因擴增之方法係熟知的。

【0122】 在一些實施例中，對象在投予包含EGFR/c-Met雙特異性抗體之療法前已診斷出具有EGFR突變。

【0123】 在一些實施例中，對象患有新診斷之癌症。在一些實施例中，對象患有新診斷之EGFR或c-Met表現性癌症。在一些實施例中，對象患有新診斷之EGFR及c-Met表現性癌症。在一些實施例中，對象患有新診斷之EGFR表現性癌症。在一些實施例中，對象患有新診斷之c-Met表現性癌症。

【0124】 在一些實施例中，患有新診斷之癌症之對象具有一或多個EGFR外顯子20突變。在一些實施例中，患有新診斷之EGFR或c-Met表現性癌症之對象具有一或多個EGFR外顯子20突變。外顯子20突變（插入一或多個胺基酸）通常對EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)具有抗性（參見例如國際專利公開案第WO2018/094225號）。例示性外顯子20突變包括M766_A767InsA、S768_V769InsSVA、P772_H773InsNS、D761_E762InsX、A763_Y764InsX、Y764_Y765 InsX、M766_A767InsX、A767_V768 InsX、S768_V769 InsX、V769_D770 InsX、D770_N771 InsX、N771_P772 InsX、P772_H773 InsX、H773_V774 InsX、及V774_C775 InsX，其中X係一至七個胺基酸。

【0125】 在一些實施例中，對象未接受過(naïve) EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)治療。

【0126】 在一些實施例中，對象對使用第一代EGFR TKI之治療具有抗性或係復發的。

【0127】 在一些實施例中，第一代EGFR TKI係埃羅替尼(erlotinib)或吉非替尼(gefitinib)。

【0128】 在一些實施例中，對象對使用第二代EGFR TKI之治療具有抗性或係復發的。

【0129】 在一些實施例中，第二代EGFR TKI係阿法替尼(afatinib)。

【0130】 在一些實施例中，對象對使用第三代EGFR TKI之治療具有抗性或係復發的。

【0131】 在一些實施例中，第三代EGFR TKI係奧希替尼。

【0132】 在一些實施例中，對象對使用先前抗癌療法之治療具有抗性或具有後天抗性。

【0133】 在一些實施例中，先前抗癌療法係化學療法、標靶抗癌療法、或激酶抑制劑。在一些實施例中，先前抗癌療法係鉑雙重化學療法(doublet platinum chemotherapy)。

【0134】 在一些實施例中，TKI係EGFR、c-Met、HER2、HER3、HER4、VEGFR、或AXL之抑制劑。

【0135】 在一些實施例中，TKI係莫博替尼(mobocertinib)、埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼(lapatinib)、凡德他尼(vandetanib)、阿法替尼、奧希替尼、波齊替尼(pozotinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、卡馬替尼(capmatinib)、阿西替尼(axitinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、尼達尼布

(nintedanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、或舒尼替尼(sunitinib)。

【0136】 在一些實施例中，對象對EGFR抑制劑具有抗性或具有後天抗性。癌症可獲得抗性之例示性EGFR抑制劑係抗EGFR抗體西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX[®])、帕尼單抗(pantimumumab) (VECTIBIX[®])、馬妥珠單抗(matuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、小分子EGFR抑制劑埃羅替尼(TARCEVA[®])、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA[®])、EKB-569 (培利替尼(pelitinib)，不可逆的EGFR TKI)、泛ErbB及其他受體酪胺酸激酶抑制劑、拉帕替尼(lapatinib) (EGFR及HER2抑制劑)、培利替尼(pelitinib) (EGFR及HER2抑制劑)、凡德他尼(vandetanib) (ZD6474、ZACTIMA[™]、EGFR、VEGFR2、及RET TKI)、PF00299804 (達可替尼(dacomitinib)，不可逆的泛ErbB TKI)、CI-1033 (不可逆的泛erbB TKI)、阿法替尼(afatinib) (BIBW2992，不可逆的泛ErbB TKI)、AV-412 (雙重EGFR及ErbB2抑制劑)、EXEL-7647 (EGFR、ErbB2、GEVGR、及EphB4抑制劑)、CO-1686 (不可逆的突變選擇性EGFR TKI)、AZD9291 (不可逆的突變選擇性EGFR TKI)、及HKI-272 (來那替尼(neratinib)，不可逆的EGFR/ErbB2抑制劑)。

抗EGFR/c-Met抗體

【0137】 在一些實施例中，抗EGFR/c-Met抗體係雙特異性抗體。在某些實施例中，抗體係經單離之抗體。在特定實施例中，抗體係經單離之雙特異性抗體。

【0138】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含特異性結合EGFR之第一域及特異性結合c-Met之第二域。

EGFR結合臂

【0139】 在一些實施例中，特異性結合EGFR之第一域包含：

- a)分別為 SEQ ID NO:1、2、及 3 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3 胺基酸序列；及/或
- b)分別為 SEQ ID NO:4、5、及 6 之輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0140】 在某些實施例中，特異性結合EGFR之第一域包含：

- a) 分別為 SEQ ID NO:1、2、及 3 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3 胺基酸序列；及
- b) 分別為 SEQ ID NO:4、5、及 6 之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

HCDR1: TYGMH (SEQ ID NO:1)

HCDR2: VIWDDGSYKYYGDSVKG (SEQ ID NO:2)

HCDR3: DGITMVRGVMKDYFDY (SEQ ID NO:3)

LCDR1: RASQDISSALV (SEQ ID NO:4)

LCDR2: DASSLES (SEQ ID NO:5)

LCDR3: QQFNSYPLT (SEQ ID NO:6)

【0141】 在一些實施例中，第一域包含與SEQ ID NO:13至少90%同一的重鏈可變區(VH)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:13約：91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在一些實施例中，序列同一性係約：90至99.9%、90至99.8%、92至99.8%、92至99.6%、94至99.6%、94至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第一域包含SEQ ID NO:13之VH。

【0142】 在某些實施例中，第一域包含與SEQ ID NO:14至少90%同一的輕鏈可變區(VL)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:14約：91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在一些實施例中，序列同一性係約：90至99.9%、90至99.8%、92至99.8%、92至99.6%、94至99.6%、94至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第一域包含SEQ ID NO:14之VL。

【0143】 如本文中所使用，用語「同一(identical)」或「具有序列同一性(has sequence identity)」係指當比對兩個胺基酸序列以達到最大同一性水平時，該等序列在相同位置具有相同殘基之程度，其以百分比表示。為進行序列序列比對及比較，一般將一個序列指定為參考序列，並將測試序列與其進行比較。參考與測試序列之間的序列同一性係表示為在比對參考及測試序列以達到最大同一性水平時，跨參考序列之整個長度中參考及測試序列共有相同胺基酸的位置百分比。作為一實例，當比對達到最大同一性水平，測試序列在參考序列之整個長度上在70%的相同位置具有相同胺基酸殘基時，兩個序列被視為具有70%序列同一性。

【0144】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:13 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；及/或
- b) 與 SEQ ID NO:14 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0145】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:13 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；及
- b) 與 SEQ ID NO:14 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0146】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) SEQ ID NO:13 之 VH；及/或
- b) SEQ ID NO:14 之 VL。

【0147】 在特定實施例中，第一域包含：

- a) SEQ ID NO:13 之 VH；及
- b) SEQ ID NO:14 之 VL。

VH：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
IWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGI
TMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:13)

VL：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASS
LESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGGG TKVEIK
(SEQ ID NO:14)

【0148】 在一些實施例中，第一域包含與SEQ ID NO:17至少80%同一的第一重鏈(HC1)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:17約：81%、82%、83%、

84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在某些實施例中，序列同一性係約：80至99.9%、80至99.8%、85至99.8%、85至99.6%、90至99.6%、90至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第一域包含SEQ ID NO:17之HC1胺基酸序列。

【0149】 在一些實施例中，第一域包含與SEQ ID NO:18至少80%同一的第一輕鏈(LC1)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:18約：81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在某些實施例中，序列同一性係約：80至99.9%、80至99.8%、85至99.8%、85至99.6%、90至99.6%、90至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第一域包含SEQ ID NO:18之LC1胺基酸序列。

【0150】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:17 至少 80%同一的 HC1 胺基酸序列；及/或
- b) 與 SEQ ID NO:18 至少 80%同一的 LC1 胺基酸序列。

【0151】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:17 至少 80%同一的 HC1 胺基酸序列；及
- b) 與 SEQ ID NO:18 至少 80%同一的 LC1 胺基酸序列。

【0152】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) SEQ ID NO:17 之 HC1 ； 及/或
- b) SEQ ID NO:18 之 LC1 。

【0153】 在一些實施例中，第一域包含：

- a) SEQ ID NO:17 之 HC1 ； 及
- b) SEQ ID NO:18 之 LC1 。

HC1：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
IWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGI
TMVRGVMKDYFDYWGGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT
YICNVN HKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFL
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO:17)
LC1：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASS
LESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGGGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC (SEQ ID NO: 18)

c-Met結合臂

【0154】 在某些實施例中，特異性結合c-Met之第二域包含：

- a) 分別為 SEQ ID NO:7、8、及 9 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3 胺基酸序列；及/或
- b) 分別為 SEQ ID NO:10、11、及 12 之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0155】 在某些實施例中，特異性結合c-Met之第二域包含：

- a) 分別為 SEQ ID NO:7、8、及 9 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3 胺基酸序列；及
- b) 分別為 SEQ ID NO:10、11、及 12 之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0156】 HCDR1: SYGIS (SEQ ID NO:7)

HCDR2: WISAYNGYTNYAQKLQG (SEQ ID NO:8)

HCDR3: DLRGTNYFDY (SEQ ID NO:9)

LCDR1: RASQGISNWLA (SEQ ID NO:10)

LCDR2: AASSLLS (SEQ ID NO:11)

LCDR3: QQANSFPIT (SEQ ID NO:12)

【0157】 在一些實施例中，第二域包含與SEQ ID NO:15至少90%同一的VH胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:15約：91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在一些實施例中，序列同一性係約：90至99.9%、90至99.8%、92至99.8%、92至99.6%、94至99.6%、94至99.5%、95至

99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第二域包含SEQ ID NO: 15之VH。

【0158】 在某些實施例中，第二域包含與SEQ ID NO:16至少90%同一的VL胺基酸序列例如與SEQ ID NO:16約：91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在一些實施例中，序列同一性係約：90至99.9%、90至99.8%、92至99.8%、92至99.6%、94至99.6%、94至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第二域包含SEQ ID NO:16之VL。

【0159】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:15 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；及/或
- b) 與 SEQ ID NO:16 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0160】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:15 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；及
- b) 與 SEQ ID NO:16 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0161】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) SEQ ID NO:15 之 VH；及/或
- b) SEQ ID NO:16 之 VL。

【0162】 在特定實施例中，第二域包含：

- a) SEQ ID NO:15 之 VH；及
- b) SEQ ID NO:16 之 VL。

VH :

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGW
ISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLR
GTNYFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO:15)

VL :

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAAS
SLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
(SEQ ID NO:16)

【0163】 在一些實施例中，第二域包含與SEQ ID NO:19至少80%同一的第二重鏈(HC2)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:19約：81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在某些實施例中，序列同一性係約：80至99.9%、80至99.8%、85至99.8%、85至99.6%、90至99.6%、90至99.5%、95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。在特定實施例中，第二域包含SEQ ID NO:19之HC2胺基酸序列。

【0164】 在一些實施例中，第二域包含與SEQ ID NO:20至少80%同一的第二輕鏈(LC2)胺基酸序列，例如與SEQ ID NO:20約：81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、或99.9%同一。在某些實施例中，序列同一性係約：80至99.9%、80至99.8%、85至99.8%、85至99.6%、90至99.6%、90至99.5%、

95至99.5%、95至99.4%、96至99.4%、96至99.2%、97至99.2%、或97至99%。
在特定實施例中，第二域包含SEQ ID NO:20之LC2胺基酸序列。

【0165】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:19 至少 80%同一的 HC2 胺基酸序列；及/或
- b) 與 SEQ ID NO:20 至少 80%同一的 LC2 胺基酸序列。

【0166】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) 與 SEQ ID NO:19 至少 80%同一的 HC2 胺基酸序列；及
- b) 與 SEQ ID NO:20 至少 80%同一的 LC2 胺基酸序列。

【0167】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) SEQ ID NO:19 之 HC2；及/或
- b) SEQ ID NO:20 之 LC2。

【0168】 在一些實施例中，第二域包含：

- a) SEQ ID NO:19 之 HC2；及
- b) SEQ ID NO:20 之 LC2。

HC2：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGW
ISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLR
GTNYFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:19)
LC2 :

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAAS
SLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC (SEQ ID NO: 20)

【0169】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 特異性結合 EGFR 之第一域，其包含分別為 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、及 6 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列；及/或
- b)特異性結合 c-Met 之第二域，其包含分別為 SEQ ID NO:7、8、9、10、11、及 12 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0170】 在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 特異性結合 EGFR 之第一域，其包含分別為 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、及 6 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列；及
- b)特異性結合 c-Met 之第二域，其包含分別為 SEQ ID NO:7、8、9、10、11、及 12 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【0171】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 第一域，其包含與 SEQ ID NO:13 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；
- b) 第一域，其包含與 SEQ ID NO:14 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列；
- c) 第二域，其包含與 SEQ ID NO:15 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；
及/或
- d) 第二域，其包含與 SEQ ID NO:16 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0172】 在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 第一域，其包含與 SEQ ID NO:13 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；
- b) 第一域，其包含與 SEQ ID NO:14 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列；
- c) 第二域，其包含與 SEQ ID NO:15 至少 90%同一的 VH 胺基酸序列；及
- d) 第二域，其包含與 SEQ ID NO:16 至少 90%同一的 VL 胺基酸序列。

【0173】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 第一域，其包含 SEQ ID NO:13 之 VH；
- b) 第一域，其包含 SEQ ID NO:14 之 VL；
- c) 第二域，其包含 SEQ ID NO:15 之 VH；及/或
- d) 第二域，其包含 SEQ ID NO:16 之 VL。

【0174】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 第一域，其包含 SEQ ID NO:13 之 VH；
- b) 第一域，其包含 SEQ ID NO:14 之 VL；
- c) 第二域，其包含 SEQ ID NO:15 之 VH；及
- d) 第二域，其包含 SEQ ID NO:16 之 VL。

【0175】 在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 與 SEQ ID NO:17 至少 80%同一的 HC1 胺基酸序列；
- b) 與 SEQ ID NO:18 至少 80%同一的 LC1 胺基酸序列；
- c) 與 SEQ ID NO:19 至少 80%同一的 HC2 胺基酸序列；及/或
- d) 與 SEQ ID NO:20 至少 80%同一的 LC2 胺基酸序列。

【0176】 在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) 與 SEQ ID NO:17 至少 80%同一的 HC1 胺基酸序列；
- b) 與 SEQ ID NO:18 至少 80%同一的 LC1 胺基酸序列；
- c) 與 SEQ ID NO:19 至少 80%同一的 HC2 胺基酸序列；及
- d) 與 SEQ ID NO:20 至少 80%同一的 LC2 胺基酸序列。

【0177】 在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) SEQ ID NO:17 之 HC1；
- b) SEQ ID NO:18 之 LC1；
- c) SEQ ID NO:19 之 HC2；及/或
- d) SEQ ID NO:20 之 LC2。

【0178】 在特定實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含：

- a) SEQ ID NO:17 之 HC1；
- b) SEQ ID NO:18 之 LC1；
- c) SEQ ID NO:19 之 HC2；及
- d) SEQ ID NO:20 之 LC2。

【0179】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）係IgG同型。在某些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）屬於IgG同型。一些變化存在於IgG1恆定域內（例如熟知的同種異型），例如在位置214、356、358、422、431、435、及/或436（根據EU編號之殘基編號）具有變化（參見例如IMGT網路資源；IMGT庫（IG及TR）；蛋白質及等位基因；同種異型）。雙特異性抗EGFR/c-Met抗體可屬於任何IgG1同種異型，諸如G1m17、G1m3、G1m1、G1m2、G1m27、或G1m28。

【0180】 在一些實施例中，PSMA抗體係人類抗體。

【0181】 在特定實施例中，抗體係阿米維單抗。阿米維單抗或JNJ-61186372 (JNJ-372)係描述於美國專利第9,593,164號中之IgG1抗EGFR/c-Met雙特異性抗體。

【0182】 其他抗EGFR/c-Met抗體（例如雙特異性抗體）亦可用於本揭露之方法中，例如藉由組合公開可得的EGFR結合VH/VL域及c-Met結合VH/VL域。

【0183】 在一些實施例中，抗體（例如雙特異性抗體）包含岩藻糖含量在約1%至約15%之間的雙觸角聚醣結構。

【0184】 岩藻糖含量降低之抗體可使用已報導會導致成功表現相對高量去岩藻糖基化(defucosylated)抗體（帶有雙觸角複合型之Fc寡醣）的不同方法製成，諸如控制培養滲透壓(Konno *et al.*, Cytotechnology 64(:249-65, 2012)、應用變體CHO系Lec13作為宿主細胞系(Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002)、應用變體CHO系EB66作為宿主細胞系 (Olivier *et al.*, MAbs ;

2(4), 2010；紙本發行前之電子發行版本；PMID:20562582）、應用大鼠融合瘤細胞系YB2/0作為宿主細胞系(Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003)、引入特異性針對 α 1,6-岩藻糖基轉移酶(*FUT8*)基因之短小干擾RNA (Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004)、或共表現 β -1,4-*N*-乙醯葡萄糖胺基轉移酶III與高基氏 α -甘露糖苷酶II (Golgi α -mannosidase II)或基夫鹼 (kifunensine，一種強效 α -甘露糖苷酶I抑制劑) (Ferrara *et al.*, J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Zhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008)。通常，減低抗體之聚醣中之岩藻糖含量加強抗體介導之細胞毒性(ADCC)。

產生抗*EGFR/c-Met*抗體

【0185】 用於本揭露之方法中之抗*EGFR/c-Met*抗體可例如使用兩個單特異性雙價抗體之間的Fab臂交換（或半分子交換）來產生，其藉由在各半分子中之重鏈CH3界面引入取代，以利於兩個具有不同特異性之抗體半分子的異二聚體在活體外無細胞環境中或使用共表現形成。該Fab臂交換反應係雙硫鍵異構化反應及CH3域之解離-締合的結果。親本單特異性抗體的鉸鏈區中的重鏈雙硫鍵被還原。其中一個親本單特異性抗體所生成之游離半胱胺酸與第二親本單特異性抗體分子的半胱胺酸殘基形成重鏈間雙硫鍵，同時該等親本抗體的CH3域藉由解離-締合而釋出及重新形成。該等Fab臂之CH3域可經工程改造以利於異二聚化而非同二聚化。所得產物係具有兩個Fab臂或半分子之雙特異性抗體，該等Fab臂或半分子各自結合不同表位，亦即*EGFR*上之表位及*c-Met*上之表位。例如，本發明之雙特異性抗體可使用下列中所述之技術產生：國際專利

公開案第WO2011/131746號。一個重鏈中的突變F405L及另一個重鏈中的突變K409R可用於IgG1抗體的情況。至於IgG2抗體，可使用野生型IgG2及具有F405L和R409K取代的IgG2抗體。至於IgG4抗體，可使用野生型IgG4及具有F405L和R409K取代的IgG4抗體。為了產生雙特異性抗體，將第一單特異性二價抗體及第二單特異性二價抗體工程改造以在Fc區中具有前述突變，將該等抗體在足以允許鉸鏈區中之半胱胺酸經歷雙硫鍵異構化的還原條件下一起培養；從而藉由Fab臂交換來產生該雙特異性抗體。培養條件可最佳地被回復至非還原性(non-reducing)。可使用的例示性還原劑係2-巰基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(dithiothreitol, DTT)、二硫赤蘚醇(dithioerythritol, DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸、及 β -巰基乙醇。舉例而言，可使用在至少20°C之溫度且有至少25 mM之2-MEA存在下或於至少0.5 mM之二硫蘇糖醇存在且在5至8之pH下（例如在7.0之pH下或在7.4之pH下）培養至少90 min。

【0186】 用於本揭露之方法中之雙特異性抗EGFR/c-Met抗體亦可使用諸如下列之設計產生：鈕扣結構(Knob-in-Hole) (Genentech)、CrossMAb (Roche)、及靜電匹配(electrostatically-matched) (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed)、LUZ-Y (Genentech)、股交換工程改造域抗體(Strand Exchange Engineered Domain body, SEEDbody) (EMD Serono)、及Biclonic (Merus)。

【0187】 在「鈕扣結構(knob-in-hole)」策略（參見例如國際公開案第WO 2006/028936號）中，在人類IgG中形成CH3域界面之所選胺基酸可在影響CH3域交互作用的位置處突變，以促進異二聚體形成。將具有小側鏈之胺基酸（孔）引入特異性結合第一抗原之抗體的重鏈中，並將具有大側鏈之胺基酸

(鈕)引入特異性結合第二抗原之抗體的重鏈中。在共表現這兩個抗體之後，具有「孔」之重鏈與具有「鈕」之重鏈優先交互作用而導致異二聚體形成。形成鈕及孔之例示性CH3取代對係(表現為在第一重鏈之第一CH3域中的經修飾位置/在第二重鏈之第二CH3域中的經修飾位置)：T366Y/F405A、T366W/F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S、及T366W/T366S_L368A_Y407V。

【0188】 CrossMAb技術除了利用「鈕扣結構」策略促進Fab臂交換之外，亦利用一個半臂中的CH1/CL域交換，以確保所得雙特異性抗體有正確的輕鏈配對(參見例如美國專利第8,242,247號)。

【0189】 可使用其他的交換(cross-over)策略，藉由在雙特異性抗體中的一個或兩個臂中的重鏈和輕鏈之間或在重鏈內交換可變或恆定結構域(或兩者)來產生本發明之全長雙特異性抗體。此等交換包括例如VH-CH1與VL-CL、VH與VL、CH3與CL、及CH3與CH1，如國際專利公開號WO2009/080254、WO2009/080251、WO2009/018386、及WO2009/080252中所述。

【0190】 可使用其他策略，諸如使用靜電交互作用促進重鏈異二聚化，其係藉由取代在一個CH3表面之帶正電荷殘基及在第二CH3表面之帶負電荷殘基，如描述於美國專利公開案第US2010/0015133號；美國專利公開案第US2009/0182127號；美國專利公開案第US2010/028637號或美國專利公開案第US2011/0123532號。在其他策略中，可藉由下列取代(表現為在第一重鏈之第一CH3域中的經修飾位置/在第二重鏈之第二CH3域中的經修飾位置)促進異二聚化：L351Y_F405A_Y407V/T394W、

T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、
 T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、
 L351Y_Y407A/T366V_K409F、Y407A/T366A_K409F、或
 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W，如描述於美國
 專利公開案第US2012/0149876號或美國專利公開案第US2013/0195849號。

【0191】 SEEDbody技術可用於產生本發明之雙特異性抗體。SEEDbody
 在其恆定域中挑選經IgA殘基取代的IgG殘基以促進異二聚化，如在美國專利
 第US20070287170號中所述。

【0192】 一般會使用標準方法在DNA水平對諸如抗體之恆定域的分子進
 行突變。

投予

【0193】 抗EGFR/c-Met抗體（例如雙特異性抗體）可以醫藥組成物投
 予。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含醫藥上可接受之載劑。

【0194】 在一些實施例中，包含抗EGFR/c-Met抗體（例如雙特異性抗
 體）之醫藥組成物係經由靜脈內輸注投予。

【0195】 在一些實施例中，包含抗EGFR/c-Met抗體之醫藥組成物係皮下
 (SC)投予。

【0196】 在一些實施例中，抗體係以約700 mg至約2,240 mg之劑量投
 予。在一些實施例中，抗體係以約700 mg、約1,050 mg、約1,400 mg、約1,600
 mg、或約2,240 mg之劑量投予。在一些實施例中，抗體係以約1,050 mg之劑量
 投予。在某些實施例中，抗體係以約1,400 mg之劑量投予。在特定實施例中，

第 48 頁，共 89 頁(發明說明書)

抗體係以約700 mg之劑量投予。在一些實施例中，抗體係以約1,600 mg之劑量投予。在一些實施例中，抗體係以約2,240 mg之劑量投予。

- 【0197】 在一些實施例中，抗體係以約350 mg之劑量投予。
- 【0198】 在一些實施例中，抗體係以約750 mg之劑量投予。
- 【0199】 在一些實施例中，抗體係以約800 mg之劑量投予。
- 【0200】 在一些實施例中，抗體係以約850 mg之劑量投予。
- 【0201】 在一些實施例中，抗體係以約900 mg之劑量投予。
- 【0202】 在一些實施例中，抗體係以約950 mg之劑量投予。
- 【0203】 在一些實施例中，抗體係以約1,000 mg之劑量投予。
- 【0204】 在一些實施例中，抗體係以約1,100 mg之劑量投予。
- 【0205】 在一些實施例中，抗體係以約1,150 mg之劑量投予。
- 【0206】 在一些實施例中，抗體係以約1,200 mg之劑量投予。
- 【0207】 在一些實施例中，抗體係以約1,250 mg之劑量投予。
- 【0208】 在一些實施例中，抗體係以約1,300 mg之劑量投予。
- 【0209】 在一些實施例中，抗體係以約1,350 mg之劑量投予。
- 【0210】 在一些實施例中，抗體係以約1,500 mg之劑量投予。
- 【0211】 在一些實施例中，抗體係以約1,600 mg之劑量投予。
- 【0212】 在一些實施例中，抗體係以約1,700 mg之劑量投予。
- 【0213】 在一些實施例中，抗體係以約1,800 mg之劑量投予。
- 【0214】 在一些實施例中，抗體係以約1,900 mg之劑量投予。
- 【0215】 在一些實施例中，抗體係以約2,000 mg之劑量投予。

【0216】 在一些實施例中，抗體係以約2,100 mg之劑量投予。

【0217】 在一些實施例中，抗體係以約2,200 mg之劑量投予。

【0218】 在一些實施例中，抗體係以約2,240 mg之劑量投予。

【0219】 在一些實施例中，抗體係以約2,300 mg之劑量投予。

【0220】 在某些實施例中，抗體針對體重<80 kg係以1,050 mg之劑量投予，且針對體重 $\geq$ 80 kg係以1,400 mg之劑量投予。

【0221】 在特定實施例中，抗體針對體重<80 kg係以700 mg之劑量投予，且針對體重 $\geq$ 80 kg係以1,050 mg之劑量投予。

【0222】 在某些實施例中，抗體針對體重<80 kg係以1,600 mg之劑量投予，且針對體重 $\geq$ 80 kg係以2,240 mg之劑量投予。

【0223】 在一些實施例中，抗體係每週投予兩次。

【0224】 在某些實施例中，抗體係每週投予一次。

【0225】 在一些實施例中，抗體係每兩週投予一次。

【0226】 在某些實施例中，抗體係每三週投予一次。

【0227】 在一些實施例中，抗體係每四週投予一次。

【0228】 在某些實施例中，抗體係每週投予一次或每兩週投予一次。在特定實施例中，抗體在前4週係每週投予一次，接著係每2週投予一次。

【0229】 在一些實施例中，抗體係以28天週期投予。

【0230】 在一些實施例中，對象具有<80 kg之體重，且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以700 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。在其他實施例中，對象具有<80 kg之體重，

且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以1,050 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。在其他實施例中，對象具有<80 kg之體重，且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以1,600 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。

【0231】 在某些實施例中，對象具有 ≥ 80 kg之體重，且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以1,050 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。在其他實施例中，對象具有 ≥ 80 kg之體重，且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以1,400 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。在其他實施例中，對象具有 ≥ 80 kg之體重，且抗體（例如雙特異性抗體，諸如阿米維單抗）係以2,240 mg之劑量，前4週每週投予一次，接著每2週投予一次，以28天為週期。

【0232】 包含1,400 mg、1,050 mg、及700 mg劑量的抗EGFR/c-Met抗體之醫藥組成物可分別以約28 mL、21 mL、及14 mL之總體積投予，為單次劑量小瓶中之350 mg/7 mL (50 mg/mL)溶液。

【0233】 關於阿米維單抗之額外資訊可見於例如RYBREVANT[®]之處方資訊產品仿單中(amivantamab-vmjw) (www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYPREVANT-pi.pdf)，其以引用方式併入本文中。

【0234】 在一些實施例中，抗體係作為單一療法投予。

額外治療劑

【0235】 在一個態樣中，本揭露提供一種在用組合療法治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，該組合療法包含抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體，該方法包含投予胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松中之一或多者。

【0236】 在一些實施例中，包含EGFR/c-Met雙特異性抗體之組合療法亦包含一或多種抗癌療法，抗癌療法包含一或多種化學治療劑、檢查點抑制劑、標靶抗癌療法、或激酶抑制劑、或其任何組合。

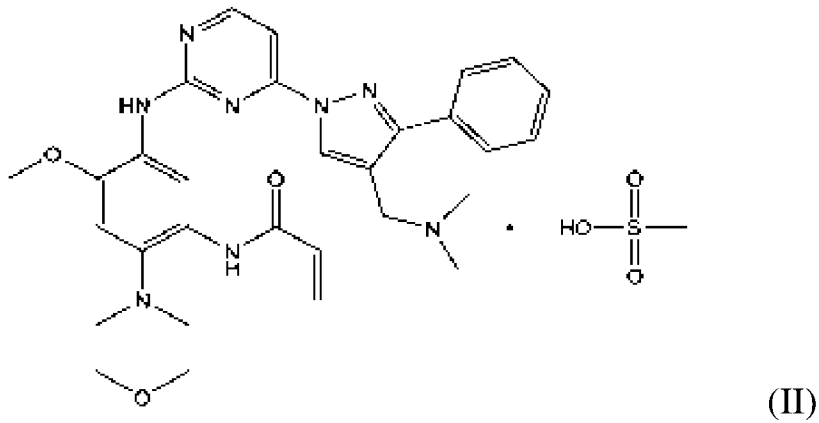
【0237】 在一些實施例中，激酶抑制劑係EGFR之抑制劑、c-Met之抑制劑、HER2之抑制劑、HER3之抑制劑、HER4之抑制劑、VEGFR之抑制劑、或AXL之抑制劑。

【0238】 在一些實施例中，激酶抑制劑係埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼、凡德他尼、阿法替尼、奧希替尼、拉澤替尼、莫博替尼、波齊替尼、克唑替尼、卡博替尼、卡馬替尼、阿西替尼、樂伐替尼、尼達尼布、瑞戈非尼、帕唑帕尼、索拉非尼、或舒尼替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係拉澤替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係奧希替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係莫博替尼。

【0239】 在一些實施例中，一或多種先前抗癌療法包含卡鉑(carboplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑(cisplatin)、長春瑞濱(vinorelbine)、多西紫杉醇(docetaxel)、帕博西尼(palbociclib)、克唑替尼(crizotinib)、PD-(L)1軸抑制劑、EGFR之抑制劑、c-Met之抑制劑、HER2之抑制劑、HER3之抑制劑、HER4之抑制劑、VEGFR之

抑制劑、AXL之抑制劑、埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼、凡德他尼、阿法替尼、奧希替尼、拉澤替尼、莫博替尼、波齊替尼、克唑替尼、卡博替尼、卡馬替尼、阿西替尼、樂伐替尼、尼達尼布、瑞戈非尼、帕唑帕尼、索拉非尼、或舒尼替尼、或其任何組合。

【0240】 拉澤替尼係第3代EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)；拉澤替尼之結構及合成係描述於美國專利第9,593,098號中，其以引用方式併入本文中。在本文中由式(I)表示之拉澤替尼游離鹼之化學名稱係N-(5-(4-(4-((二甲基胺基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基胺基)-4-甲氧基-2-嗎啉基苯基)丙烯醯胺（在本文中稱為拉澤替尼）。拉澤替尼之甲磺酸鹽可由式II表示：

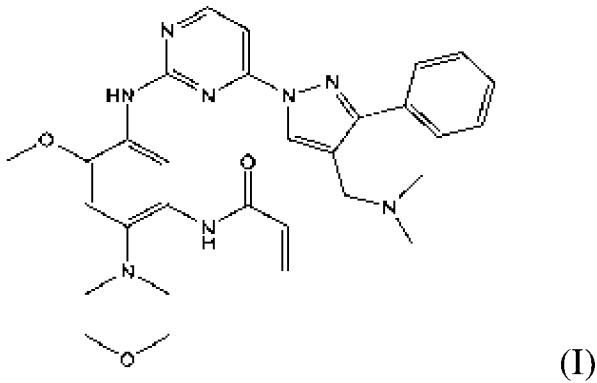


【0241】 拉澤替尼（例如鹽及晶形）之實施例係描述於PCT/KR2018/004473中，其亦以引用方式併入本文中。

【0242】 根據特定實施例，呈游離鹼形式之拉澤替尼對野生型EGFR具有極少影響或沒有影響，且係高度選擇性且不可逆的EGFR TKI，針對T790M之單一突變及雙重突變具有強抑制活性，例如其靶向活化EGFR突變del19及L858R、

以及T790M突變。在本發明之一個態樣中，突變可係delE746-A750、L858R、或T790M，且其可係選自delE746-A750/T790M或L858R/T790M之雙重突變。

【0243】 本揭露之一實施例提供一種治療患有癌症之對象的方法，其包含向該對象投予組合療法，其中該組合療法包含治療有效量的經單離之雙特異性抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體及治療有效量的式(I)之化合物：



【0244】 或其溶劑合物、水合物、互變異構物、或醫藥上可接受之鹽。

【0245】 本揭露之一實施例提供一種醫藥組合，其包含治療有效量的經單離之雙特異性抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體及治療有效量的式(I)之化合物、或其溶劑合物、水合物、互變異構物、或醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑，特別是用作對象之藥劑。

【0246】 在各實施例中，雙特異性抗EGFR/c-Met抗體及拉澤替尼化合物、或其溶劑合物、水合物、互變異構體、或醫藥上可接受之鹽可同時（例如，作為相同醫藥組成物之一部分、或在分開的醫藥組成物中）或不同時間投予，如本文所述。

【0247】 醫藥上可接受之鹽形式包括醫藥上可接受之酸性/陰離子鹽或鹼性/陽離子鹽。醫藥上可接受之酸性/陰離子鹽包括乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(glyceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、麩胺酸鹽(glutamate)、羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、2-羥乙磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽(mandelate)、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、帕莫酸鹽(pamoate)、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽(polygalacturonate)、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽(subacetate)、琥珀酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoate)、甲苯磺酸鹽、及三乙基碘鹽(triethiodide salt)。醫藥上可接受之鹼性/陽離子鹽包括鈉、鉀、鈣、鎂、二乙醇胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、L-離胺酸、L-精胺酸、銨、乙醇胺、哌啶、及三乙醇胺鹽。

【0248】 醫藥上可接受之酸鹽係藉由使式(I)之化合物之游離鹼形式與合適的無機酸或有機酸反應而形成，無機酸或有機酸包括但不限於氫溴酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、順丁烯二酸、甲酸、乙酸、丙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、水楊酸、麩胺酸、天冬胺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸（諸如2-萘磺酸）、或己酸。式(I)之化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽可包含或係例如氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、

硝酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、萘磺酸鹽（諸如2-萘磺酸鹽）、或己酸鹽。

【0249】 式(I)之化合物之游離酸或游離鹼形式可分別自對應的鹼加成鹽或酸加成鹽形式製備。例如，呈酸加成鹽形式之本發明之化合物可藉由用合適的鹼（例如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉、及類似者）處理來轉化成對應的游離鹼形式。呈鹼加成鹽形式之本發明之化合物可藉由用合適的酸（例如鹽酸等）處理來轉化成對應的游離酸。

【0250】 在某些實施例中，該方法進一步包含向對象投予一或多種額外治療劑。一或多種額外治療劑之非限制性實例包括表現嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)之T細胞（CAR-T細胞）、表現CAR之自然殺手細胞（CAR-NK細胞）、表現CAR之巨噬細胞（CAR-M細胞）、化學治療劑、免疫檢查點抑制劑、T細胞重導向劑(T-cell redirector)、放射療法、手術、及標準照護藥物。在某些實施例中，一或多種額外治療劑包含化學療法、放射療法、手術、標靶抗癌療法、激酶抑制劑、或其組合。

【0251】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係一或多種抗癌療法。在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含一或多種化學治療劑。

【0252】 考慮用於組合療法中之化學治療劑的非窮舉清單包括阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex[®])、比卡魯胺(bicalutamide) (Casodex[®])、博來黴素硫酸鹽(bleomycin sulfate) (Blenoxane[®])、白消安(busulfan) (Myleran[®])、甲醯四氫葉酸鈣

(leucovorin calcium)、美法侖(melphalan) (Alkeran[®])、6-巯嘌呤(Purinethol[®])、胺甲喋呤(Folex[®])、米托蒽醌(mitoxantrone) (Novantrone[®])、麥羅塔(mylotarg)、太平洋紫杉醇(Taxol[®])、菲尼克斯(phoenix) (鈹90/MX-DTPA)、噴司他丁(pentostatin)、具卡莫司汀(carmustine)植入物之聚苯丙生20 (polifeprosan 20) (Gliadel[®])、放線菌素(dactinomycin) (放線菌素D (Actinomycin D), Cosmegen)、道諾黴素鹽酸鹽(daunorubicin hydrochloride) (Cerubidine[®])、道諾黴素檸檬酸鹽微脂體注射液(daunorubicin citrate liposome injection) (DaunoXome[®])、地塞米松、多西紫杉醇(Taxotere[®])、阿黴素鹽酸鹽(doxorubicin hydrochloride) (Adriamycin[®], Rubex[®])、依託泊苷(etoposide) (Vepesid[®])、白消安注射液(Busulfex[®])、卡培他濱(capecitabine) (Xeloda[®])、N4-戊氧羰基-5-去氧-5-氟胞苷(fluorocytidine)、卡鉑(Paraplatin[®])、卡莫司汀(BiCNU[®])、苯丁酸氮芥(chlorambucil) (Leukeran[®])、順鉑(Platinol[®])、克拉屈濱(cladribine) (Leustatin[®])、環磷醯胺(cyclophosphamide) (Cytosan[®]或Neosar[®])、阿糖胞苷(cytarabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside) (Cytosar-U[®])、阿糖胞苷微脂體注射液(cytarabine liposome injection) (DepoCyt[®])、達卡巴仁(dacarbazine) (DTIC-Dome[®])、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate) (Fludara[®])、5-氟尿嘧啶(Adrucil[®], Efudex[®])、氟他胺(flutamide) (Eulexin[®])、替紫他濱(tezacitibine)、吉西他濱(二氟去氧胞苷(difluorodeoxycytidine))、羥基脲(hydroxyurea) (Hydrea[®])、艾達黴素(Idarubicin) (Idamycin[®])、異環磷醯胺(ifosfamide) (IFEX[®])、愛萊諾迪肯(irinotecan) (Camptosar[®])、L-天冬醯胺酶(asparaginase) (ELSPAR[®])、泰莫西芬檸檬酸鹽(tamoxifen citrate) (Nolvadex[®])、替尼泊苷(teniposide) (Vumon[®])、6-硫鳥嘌呤

呤、噻替哌(thiotepa)、替拉紫明(tirapazamine) (Tirazone[®])、用於注射之拓撲替康鹽酸鹽(topotecan hydrochloride for injection) (Hycamptin[®])、長春鹼(vinblastine) (Velban[®])、長春新鹼(vincristine) (Oncovin[®])、及長春瑞濱(Navelbine[®])。

【0253】 例示性烷化劑包括但不限於氮芥(nitrogen mustard)、乙烯亞胺(ethylenimine)衍生物、烷基磺酸鹽、亞硝基脲、及三氮烯)：尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard[®], Chlorethaminacil[®], Haemanthamine[®], Nordopan[®], Uracil Nitrogen Mustard[®], Uracillost[®], Uracilmustaza[®], Uramustin[®], Uramustine[®])、甲川氯(chlormethine) (Mustargen[®])、環磷醯胺(Cytosan[®], Neosar[®], Clafen[®], Endoxan[®], Procytox[®], Revimmune[™])、異環磷醯胺(Mitoxana[®])、美法侖(Alkeran[®])、苯丁酸氮芥(Leukeran[®])、哌泊溴烷(pipobroman) (Amedel[®], Vercyte[®])、三乙烯三聚氰胺(triethylenemelamine) (Hemel[®], Hexylen[®], Hexastat[®])、Demethyldopan[®]、Desmethyldopan[®]、三乙烯硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramine)、替莫唑胺(Temozolomide) (Temodar[®])、噻替哌(Thiopex[®])、白消安(Busilvex[®], Myleran[®])、卡莫司汀(BiCNU[®])、洛莫司汀(lomustine) (CeeNU[®])、鏈脲佐菌素(streptozocin) (Zanosar[®])、及達卡巴仁(DTIC-Dome[®])。額外例示性烷化劑包括但不限於奧沙利鉑(oxaliplatin) (Eloxatin[®])；美法侖（亦稱為L-PAM、L-溶肉瘤素(L-sarcolysin)、及苯丙胺酸氮芥、Alkeran[®])；六甲蜜胺(altretamine)（亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexylen[®])；卡莫司汀(BiCNU[®])；苯達莫司汀(Bendamustine) (Treanda[®])；白消安（Busulfex[®]及Myleran[®])；卡鉑(Paraplatin[®])；替莫唑胺（Temodar[®]及Temodal[®])；放線菌素（亦稱為放線菌素D、Cosmegen[®])；洛莫司汀（亦稱為CCNU、CeeNU[®])；順鉑（亦稱為CDDP、Platinol[®]、及Platinol[®]-AQ）；苯丁酸氮芥(Leukeran[®])；環磷醯胺（Cytosan[®]及Neosar[®])；達卡巴仁

(亦稱為DTIC、DIC、及咪唑甲醯胺、DTIC-Dome[®])；六甲蜜胺(altretamine) (亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexylen[®])；異環磷醯胺(Ifex[®])；潑尼莫司汀(prednumustine)；丙卡巴肼(procarbazine) (Matulane[®])；甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine) (亦稱為氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)、及甲基二(氯乙基)胺鹽酸鹽、Mustargen[®])；鏈脲佐菌素(Zanosar[®])；噻替哌(亦稱為硫代磷醯胺(thiophosphoamide)、TESPA、及TSPA、Thioplex[®])；環磷醯胺(Endoxan[®], Cytosan[®], Neosar[®], Procytox[®], Revimmune[®])；及苯達莫司汀HCl (Treanda[®])。

【0254】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑包含激酶抑制劑。在一些實施例中，激酶抑制劑包含EGFR之抑制劑、c-Met之抑制劑、HER2之抑制劑、HER3之抑制劑、HER4之抑制劑、VEGFR之抑制劑、AXL之抑制劑、或其組合。在某些實施例中，激酶抑制劑係EGFR之抑制劑。在特定實施例中，激酶抑制劑係c-Met之抑制劑。在一些實施例中，激酶抑制劑係HER2之抑制劑。在某些實施例中，激酶抑制劑係HER3之抑制劑。在特定實施例中，激酶抑制劑係HER4之抑制劑。在一些實施例中，激酶抑制劑係VEGFR之抑制劑。在某些實施例中，激酶抑制劑係AXL之抑制劑。

【0255】 在一些實施例中，激酶抑制劑包含埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼、凡德他尼、阿法替尼、奧希替尼、拉澤替尼、莫博替尼、波齊替尼、克唑替尼、卡博替尼、卡馬替尼、阿西替尼、樂伐替尼、尼達尼布、瑞戈非尼、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、或其組合。在某些實施例中，激酶抑制劑係埃羅替尼。在特定實施例中，激酶抑制劑係吉非替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係拉帕替尼。在某些實施例中，激酶抑制劑係凡德他尼。在一些實施例

中，激酶抑制劑係阿法替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係奧希替尼。在某些實施例中，激酶抑制劑係拉澤替尼。在特定實施例中，激酶抑制劑係波齊替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係克唑替尼。在某些實施例中，激酶抑制劑係卡博替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係卡馬替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係阿西替尼。在某些實施例中，激酶抑制劑係樂伐替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係尼達尼布。在特定實施例中，激酶抑制劑係瑞戈非尼。在某些實施例中，激酶抑制劑係帕唑帕尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係索拉非尼。在特定實施例中，激酶抑制劑係舒尼替尼。在一些實施例中，激酶抑制劑係莫博替尼。

【0256】 在某些實施例中，一或多種先前抗癌療法包含卡鉑、太平洋紫杉醇、吉西他濱、順鉑、長春瑞濱、多西紫杉醇、帕博西尼、克唑替尼、PD-(L)1軸抑制劑、EGFR之抑制劑、c-Met之抑制劑、HER2之抑制劑、HER3之抑制劑、HER4之抑制劑、VEGFR之抑制劑、AXL之抑制劑、埃羅替尼、吉非替尼、拉帕替尼、凡德他尼、阿法替尼、奧希替尼、拉澤替尼、莫博替尼、波齊替尼、克唑替尼、卡博替尼、卡馬替尼、阿西替尼、樂伐替尼、尼達尼布、瑞戈非尼、帕唑帕尼、索拉非尼、或舒尼替尼、或其任何組合。

【0257】 可在本揭露之方法中與抗EGFR/c-Met抗體（例如雙特異性抗體）組合投予之抗癌療法包括化學治療藥物或所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他抗癌症治療劑中之任何一或多者。化學治療劑係可用於治療癌症之化學化合物，且包括生長抑制劑或其他細胞毒性劑，並包括烷化劑、抗代謝物、抗微管抑制劑、拓撲異構酶(topoisomerase)抑制劑、受體酪胺酸激酶抑制

劑、血管生成抑制劑、及類似者。化學治療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替哌及環磷醯胺(CYTOXAN®)；烷基磺酸鹽，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)、及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯并多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)、及烏瑞多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺、及三羥甲基三聚氰胺(trimethylolomelamine)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺、甲基二(氯乙基)胺、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新氮芥(novembichin)、膽固醇苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲類(nitrosureas)，諸如卡莫司汀、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserin)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉黴素(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、放線菌素、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿黴素(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素

(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲蝶呤及5-FU；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、胺甲蝶呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酮(testolactone)；抗腎上腺素，諸如胺麩精(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic acid)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗鳥胺酸(elfornithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍脒(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他丁；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK[®]；雷佐生

(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；銻螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴仁；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；格塞圖辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(“Ara-C”)；環磷醯胺(cyclophosphamide)；噻替哌(thiotepa)；類紫杉醇(taxoid)或紫杉烷(taxane)家族之成員，諸如太平洋紫杉醇(TAXOL[®])、多西紫杉醇(TAXOTERE[®])、及其類似物；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲蝶呤(methotrexate)；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依托泊苷(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；絲裂黴素(mitomycin C)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；諾維本(navelbine)；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；視黃酸；埃斯培拉黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；受體酪胺酸激酶及/或血管生成之抑制劑，包括索拉非尼(NEXAVAR[®])、舒尼替尼(SUTENT[®])、帕唑帕尼(VOTRIENT[™])、托西尼布(toceranib) (PALLADIA[™])、凡德他尼(ZACTIMA[™])、西地尼布(cediranib) (RECENTIN[®])、瑞戈非尼(BAY 73-4506)、阿西替尼(AG013736)、來他替尼(lestaurtinib) (CEP-701)、埃羅替尼(TARCEVA[®])、吉非替尼(IRESSA[®])、阿法替尼(BIBW 2992)、拉帕替尼(TYKERB[®])、來那替尼(HKI-272)、及類似者，及任何上述者之醫藥上可接受

之鹽、酸、或衍生物。此定義亦包括作用以調控或抑制荷爾蒙對腫瘤之作用的抗荷爾蒙劑，諸如抗雌激素，包括例如泰莫西芬(tamoxifen)、雷洛昔芬(raloxifene)、抑制4(5)-咪唑之芳香酶、4-羥基泰莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、凱奧昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)、及托瑞米芬(toremifene) (FARESTON[®])；及抗雄性素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、及戈舍瑞林(goserelin)；及任何上述者之醫藥上可接受之鹽、酸、或衍生物。如Wiemann *et al.*, 1985於*Medical Oncology* (Calabresi *et al.*, eds.), Chapter 10, McMillan Publishing中所揭示之其他習知細胞毒性化合物亦可適用於本發明之方法。

【0258】 在一些實施例中，抗EGFR/c-Met抗體（例如雙特異性抗體）及一或多種額外治療劑（例如化學治療劑）係同時投予。在其他實施例中，抗體及一或多種額外治療劑係分開投予（例如依序投予）。

【0259】 針對組合療法，一或多種抗癌劑可使用抗癌劑之建議劑量及用量投予。

對象

【0260】 用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用。「有需要之患者(patient in need thereof)」或「有需要之對象(subject in need thereof)」係指經診斷出患有或疑似患有疾病之哺乳動物對象、較佳地人類，根據本發明之方法將向其或已向其投予雙特異性抗EGFR抗MET抗體。

「有需要之患者」或「有需要之對象」包括已患有非所欲的生理變化或疾病之對象、以及易患有該生理變化或疾病之對象。

【0261】 在一些實施例中，對象係18歲或更年長，例如18至小於40歲、18至小於45歲、18至小於50歲、18至小於55歲、18至小於60歲、18至小於65歲、18至小於70歲、18至小於75歲、40至小於75歲、45至小於75歲、50至小於75歲、55至小於75歲、60至小於75歲、65至小於75歲、60至小於75歲、40歲或更年長、45歲或更年長、50歲或更年長、55歲或更年長、60歲或更年長、65歲或更年長、70歲或更年長、或75歲或更年長。

【0262】 在一些實施例中，對象係兒童。在一些實施例中，對象係18歲或更年輕，例如0至18歲、0至12歲、0至16歲、0至17歲、2至12歲、2至16歲、2至17歲、2至18歲、3至12歲、3至16歲、3至17歲、3至18歲、4至12歲、4至16歲、4至17歲、4至18歲、6至12歲、6至16歲、6至17歲、6至18歲、9至12歲、9至16歲、9至17歲、9至18歲、12至16歲、12至17歲、或12至18歲。

【0263】 在一些實施例中，對象已診斷出患有CRC（例如mCRC）至少約1個月，例如至少約：2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、18個月、2年、30個月、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、或10年。在特定實施例中，對象新診斷出患有CRC（例如mCRC）。在一些實施例中，CRC係腺癌。

【0264】 在某些實施例中，對象未接受過治療。

【0265】 在一些實施例中，對象已接受一或多種先前抗癌療法。在某些實施例中，一或多種先前抗癌療法包含一或多種化學治療劑、檢查點抑制劑、標靶抗癌療法、或激酶抑制劑、或其任何組合。在特定實施例中，對象對使用一或多種先前抗癌療法之治療係復發的或具有抗性。

【0266】 在一些實施例中，對象對EGFR抑制劑具有抗性或具有後天抗性。癌症可獲得抗性之例示性EGFR抑制劑係抗EGFR抗體西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX[®])、帕尼單抗(pantimumumab) (VECTIBIX[®])、馬妥珠單抗(matuzumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、小分子EGFR抑制劑埃羅替尼(TARCEVA[®])、吉非替尼(gefitinib) (IRESSA[®])、EKB-569 (培利替尼(pelitinib)，不可逆的EGFR TKI)、泛ErbB及其他受體酪胺酸激酶抑制劑、拉帕替尼(lapatinib) (EGFR及HER2抑制劑)、培利替尼(pelitinib) (EGFR及HER2抑制劑)、凡德他尼(vandetanib) (ZD6474、ZACTIMA[™]、EGFR、VEGFR2、及RET TKI)、PF00299804 (達可替尼(dacomitinib)，不可逆的泛ErbB TKI)、CI-1033 (不可逆的泛erbB TKI)、阿法替尼(afatinib) (BIBW2992，不可逆的泛ErbB TKI)、AV-412 (雙重EGFR及ErbB2抑制劑)、EXEL-7647 (EGFR、ErbB2、GEVGR、及EphB4抑制劑)、CO-1686 (不可逆的突變選擇性EGFR TKI)、AZD9291 (不可逆的突變選擇性EGFR TKI)、及HKI-272 (來那替尼(neratinib)，不可逆的EGFR/ErbB2抑制劑)。

【0267】 可使用各種定性及/或定量方法判定對象是否具有抗性、已發展出或易於發展出對用抗癌療法治療之抗性。可能與對抗癌療法之抗性相關聯之症狀包括患者幸福感的下降或停滯、腫瘤大小的增加、腫瘤生長下降的停止或減緩、及/或癌細胞在體內自一個位置擴散至其他器官、組織、或細胞。與癌症相關聯之各種症狀之重建或惡化亦可係對象已發展出或易於發展出對抗癌療法之抗性的指示，諸如厭食症、認知功能障礙、抑鬱、呼吸困難、疲勞、荷爾蒙紊亂、嗜中性球減少症、疼痛、周邊神經病變、及性能功能障礙。與癌症有關

的症狀可能根據癌症類型而變化。例如，與子宮頸癌相關聯之症狀可包括異常出血、異常大量陰道分泌物、與正常月經週期無關之骨盆腔疼痛、膀胱疼痛或排尿時疼痛、及正常月經之間、在性交、沖洗(douching)、或骨盆腔檢查之後的出血。與肺癌相關聯之症狀可包括持續咳嗽、咳血、呼吸急促、喘鳴胸痛、食欲不振、不用嘗試就體重減輕、及疲勞。肝癌之症狀可包括食欲不振及體重減輕、腹痛（尤其是腹部右上部分，可能延伸至背部及肩部）、噁心及嘔吐、全身無力及疲勞、肝腫大、腹部腫脹（腹水）、及皮膚及眼白發黃（黃疸）。腫瘤學領域中具有通常知識者可容易地識別與特定癌症類型相關聯之症狀。

【0268】 例示性PD-(L)1軸抑制劑係結合PD-1之抗體，諸如納武單抗(nivolumab) (OPDIVO[®])、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA[®])、信迪利單抗(sintilimab)、西米普利單抗(cemiplimab) (LIBTAYO[®])、替博利單抗(tripolibamab)、替雷利珠單抗(tislelizumab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab)、多斯利單抗(dostralinab)、杰諾單抗(genolimzumab)、或塞特瑞利單抗(cetrelimab)；或結合PD-L1之抗體，諸如PD-L1抗體係恩弗利單抗(envafolimab)、阿特珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ[®])、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI[®])、及阿維魯單抗(avelumab) (BAVENCIO[®])。

【0269】 上市抗體可經由授權經銷商或藥房購買。小分子之胺基酸序列結構可自USAN及/或CAS登錄之公司提交的INN中找到。

預用藥

【0270】 在一些實施例中，包含EGFR/c-Met抗體之組合療法亦包含一或多種預用藥。在一些實施例中，預用藥包含抗組織胺、解熱劑、或糖皮質

第 67 頁，共 89 頁(發明說明書)

素。在一些實施例中，預用藥包含抗組織胺。在一些實施例中，預用藥包含解熱劑。在一些實施例中，預用藥包含糖皮質素。在一些實施例中，如表1中所述投予一或多種預用藥。

表1.

藥物	劑量	投予途徑
抗組織胺*	二苯胺明（25 至 50 mg）或等效物	IV
		口服
解熱劑*	乙醯胺酚（650 至 1,000 mg）	IV
		口服
糖皮質素‡	地塞米松(10 mg)或甲基潑尼松龍(methylprednisolone) (40 mg)或等效物	IV
		口服

* 所有劑量皆需要。
‡ 在初始劑量（第 1 週，第 1 天及第 2 天）時需要；對於後續劑量係可選的。

實施例

- 一種在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予
 - 地塞米松
 - 孟魯司特、或
 - 胺甲蝶呤至該對象。
- 如實施例 1 之方法，其中該抗體包含：

- a) 特異性結合 EGFR 之第一域，其包含分別為 SEQ ID NO:1、2、3、4、5、及 6 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列；
及
- b) 特異性結合 c-Met 之第二域，其包含分別為 SEQ ID NO:7、8、9、10、11、及 12 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。
3. 如實施例 2 之方法，其中該第一域包含 SEQ ID NO:13 之重鏈可變區 (VH) 及 SEQ ID NO:14 之輕鏈可變區 (VL)，且該第二域包含 SEQ ID NO:15 之 VH 及 SEQ ID NO:16 之 VL。
4. 如實施例 1 至 3 中任一者之方法，其中該抗體屬於 IgG1 同型。
5. 如實施例 1 至 4 中任一者之方法，其中該抗體包含 SEQ ID NO:17 之第一重鏈(HC1)、SEQ ID NO:18 之第一輕鏈(LC1)、SEQ ID NO:19 之第二重鏈(HC2)、及 SEQ ID NO:20 之第二輕鏈(LC2)。
6. 如實施例 1 至 5 中任一者之方法，其中該抗體係經單離之雙特異性抗體。
7. 如實施例 6 之方法，其中該雙特異性抗體係阿米維單抗。
8. 如實施例 1 至 7 中任一者之方法，其中該抗體包含岩藻糖含量為約 1% 至約 15% 的雙觸角聚醣結構。
9. 如實施例 1 至 8 中任一者之方法，其中該抗體係以約 700 mg 至約 2,240 mg 之劑量投予。

10. 如實施例 9 之方法，其中該抗體係以約 700 mg、約 1,050 mg、約 1,400 mg、約 1,600 mg、或約 2,240 mg 之劑量投予。
11. 如實施例 10 之方法，其中該抗體係以約 1,400 mg 之劑量投予。
12. 如實施例 10 之方法，其中該抗體係以約 1,050 mg 之劑量投予。
13. 如實施例 10 之方法，其中該抗體係以約 700 mg 之劑量投予。
- 13a. 如實施例 10 之方法，其中該抗體係以約 1,600 mg 之劑量投予。
- 13b. 如實施例 10 之方法，其中該抗體係以約 2,240 mg 之劑量投予。
14. 如實施例 1 至 13 中任一者之方法，其中該抗體係每週投予一次或每兩週投予一次。
15. 如實施例 14 之方法，其中該抗體在前 4 週係每週投予一次，接著係每 2 週投予一次。
16. 如實施例 1 至 15 中任一者之方法，其中該抗體係以 28 天週期投予。
17. 如實施例 1 至 16 中任一者之方法，其中該抗體係作為單一療法投予。
18. 如實施例 1 至 16 中任一者之方法，其中向用該抗 EGFR/c-Met 抗體治療之該對象進一步投予一或多種化學治療劑。
19. 如實施例 18 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。
20. 如實施例 18 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含拉澤替尼、奧希替尼、卡馬替尼、或莫博替尼。
- 20a. 如實施例 20 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含拉澤替尼。
- 20b. 如實施例 20 之方法，其中拉澤替尼係以 240 mg 之劑量投予。

- 20c. 如實施例 20 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含奧希替尼。
- 20d. 如實施例 20 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含莫博替尼。
- 20e. 如實施例 20 之方法，其中該一或多種化學治療劑包含卡馬替尼。
- 21.如實施例 1 至 20 中任一者之方法，其中癌症係非小細胞肺癌(NSCLC)、
上皮細胞癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、鱗狀細胞肺癌、肺腺癌、小細胞
肺癌、結腸直腸癌、肛門癌、前列腺癌、腎癌、膀胱癌、頭頸癌、咽
癌、鼻之癌症、胰臟癌、皮膚癌、口腔癌、舌頭之癌症、食道癌、陰
道癌、子宮頸癌、脾臟之癌症、睪丸癌、胃癌、胸腺之癌症、結腸癌、
甲狀腺癌、肝癌、肝細胞癌(HCC)、或散發性或遺傳性乳突狀腎細胞
癌(papillary renal cell carcinoma, PRCC)、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。
- 22. 如實施例 21 之方法，其中該癌症係 NSCLC。
- 22a. 如實施例 1、21、或 22 中任一者之方法，其中癌症係與 EGFR 外顯子
19 缺失相關聯。
- 22b. 如實施例 1、21、或 22 中任一者之方法，其中癌症係與 L858R 突變
相關聯。
- 23. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中該對象已診斷出患有左側
mCRC。
- 24. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中該對象已診斷出患有右側
mCRC。
- 25. 如實施例 1 至 24 中任一者之方法，其中該對象未接受過抗 EGFR 療
法。

26. 如實施例 1 至 24 中任一者之方法，其中該對象已接受先前抗 EGFR 療法。
27. 如實施例 1 至 25 中任一者之方法，其中該對象未接受過治療。
28. 如實施例 1 至 26 中任一者之方法，其中該對象對使用一或多種先前抗癌療法之治療係復發的或具有抗性。
- 28a. 如實施例 28 之方法，其中該先前抗癌療法係奧希替尼。
- 28b. 如實施例 28 之方法，其中該先前抗癌療法係鉑化學療法。
29. 如實施例 1 至 28 中任一者之方法，其中該對象係 18 歲或更年長。
30. 如實施例 1 至 29 中任一者之方法，其進一步包含用抗組織胺、解熱劑、或糖皮質素中之一或多者投予預用藥。
- 30a. 如實施例 30 之方法，其中該預用藥包含抗組織胺。
- 30b. 如實施例 30 之方法，其中該預用藥包含解熱劑。
- 30c. 如實施例 30 之方法，其中該預用藥包含糖皮質素。
31. 如實施例 1 至 30 中任一者之方法，其中胺甲蝶呤係在投予該抗 EGFR/c-Met 抗體前 5 天至 1 天之間投予。
32. 如實施例 31 之方法，其中胺甲蝶呤係以 25 mg 之劑量投予。
33. 如實施例 1 至 30 中任一者之方法，其中孟魯司特係在投予該抗 EGFR/c-Met 抗體前 4 天開始每天投予。
34. 如實施例 33 之方法，其中孟魯司特係投予 5 次。
35. 如實施例 33 之方法，其中孟魯司特係以 10 mg 之劑量投予。

36. 如實施例 30 至 35 中任一者之方法，其進一步包含在投予該抗 EGFR/c-Met 抗體之第一天及第二天投予 IV 地塞米松，其中地塞米松之該投予係在該抗 EGFR/c-Met 抗體之該投予前 45 至 60 分鐘。
37. 如實施例 36 之方法，其中 IV 地塞米松係以 10 mg 之劑量投予。
38. 如實施例 1 至 30 中任一者之方法，其中口服地塞米松係在投予該抗 EGFR/c-Met 抗體前 1 天投予。
39. 如實施例 38 之方法，其中口服地塞米松係以 8 mg 之每日總劑量投予。
40. 如實施例 38 至 39 中任一者之方法，其進一步包含在投予該抗 EGFR/c-Met 抗體之第一天及第二天投予 IV 地塞米松，其中 IV 地塞米松係以 10 至 20 mg 之間之劑量投予。
41. 如實施例 40 之方法，其中 IV 地塞米松在第一天係以 20 mg 之劑量且在第二天係以 10 mg 之劑量投予。
42. 如實施例 1 至 41 中任一者之方法，其進一步包含用抗組織胺、解熱劑、或糖皮質素中之一或多者投予預用藥。
43. 如實施例 42 之方法，其中該預用藥包含二苯胺明。
44. 如實施例 43 之方法，其中該二苯胺明係以 25 至 50 mg 之劑量投予。
45. 如實施例 42 之方法，其中該預用藥包含乙醯胺酚。
46. 如實施例 45 之方法，其中該乙醯胺酚係以 650 至 1,000 mg 之劑量投予。

實例1.用於減少阿米維單抗輸注相關反應之胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松。

目標及終點

【0271】 主要目標係評估胺甲喋呤、孟魯司特、或地塞米松在拉澤替尼及IV阿米維單抗輸注前之疾病預防效率，以減少IRR之發生率及/或嚴重性。

整體設計

【0272】 此係一項在患有EGFR外顯子19缺失或L858R突變之NSCLC之參與者中之概念驗證(proof-of-concept)、開放標籤之多中心研究，該等參與者在先前奧希替尼時或之後及在鉑化學療法期間或之後進展，其等可能受益於IV阿米維單抗+拉澤替尼組合療法。在研究中，參與者將接受使用抗組織胺、解熱劑、及糖皮質素之標準疾病預防。

【0273】 研究中有三個群組。

- 群組 A：除了所有其他標準預用藥之外，將向參與者在拉澤替尼及 IV 阿米維單抗組合療法前第-1 天（週期 1）每天投予口服地塞米松(4 mg) 兩次（8 mg 每日總劑量）。
- 群組 B：將向參與者在拉澤替尼及 IV 阿米維單抗組合療法前第-4 天、第-3 天、第-2 天、第-1 天、及 C1D1（總共 5 劑）在早上投予口服孟魯司特(10 mg)。
- 群組 C：將向參與者在拉澤替尼及 IV 阿米維單抗組合療法前第-7 天與第-3 天（週期 1）之間的任何一天投予單次劑量之 25 mg 皮下(SC)胺甲喋呤。

【0274】 除了所有其他標準預用藥之外，將投予研究治療。

研究群體

【0275】 篩選符合資格的參與者將在投予拉澤替尼及IV阿米維單抗之前28天內執行。在此研究中招募參與者之納入及排除標準係描述於下。

納入標準：

【0276】 在知情同意時， ≥ 18 歲（或在進行研究之管轄區中之法定同意年齡）。

【0277】 參與者必須患有晚期或轉移性NSCLC。

【0278】 在使用奧希替尼及基於鉑之化學療法之先前治療期間或之後進展。若在奧希替尼前投予，則允許第一代或第二代EGFR TKI之先前使用。

【0279】 先前識別之EGFR突變之NSCLC（EGFR外顯子19缺失或L858R）（在經臨床實驗室改進修訂版[CLIA]認證之實驗室[或等效者]中本地識別）

【0280】 ECOG體能狀態等級為0或1（美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group)，組織主席Robert Comis M.D (Oken, 1982)）。

【0281】 對象必須具有如下之器官及骨髓功能：

- a) 血紅素 ≥ 9 g/dL
- b) ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- c) 血小板 $\geq 75 \times 10^9/L$
- d) AST 及 ALT $\leq 3 \times$ ULN

e)總膽紅素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ；可招募患有吉伯特氏症候群(Gilbert's syndrome)，

若

結合型膽紅素係在正常限度內

f) 基於腎臟病飲食調整(Modified Diet in Renal Disease, MDRD) 4-變數式

(參見附件 5)，具有 $>30 \text{ mL/min}$ 之估計腎絲球過濾率(estimated

glomerular filtration rate, eGFR)。

治療組及持續時間

【0282】 EGFR外顯子19或L858R突變之晚期NSCLC在奧希替尼及鉑雙重化學療法期間或之後疾病進展，且如由研究主持人所判定將繼續進行IV阿米維單抗+拉澤替尼之研究治療。

【0283】 研究治療之描述.

胺甲蝶呤

【0284】 胺甲蝶呤(MTX) [N-[4-[(2,4-二氨基-6-嘧啶基)甲基]甲基氨基]苯甲醯基]-L麩胺酸]係一種經FDA核准之葉酸拮抗劑，適用於治療類風濕性關節炎。MTX係一種抗代謝物，其通常用於自體免疫疾病之化學療法及免疫抑制劑中。

【0285】 胺甲蝶呤抑制二氫葉酸還原酶，干擾DNA合成、修復、及細胞複製。活性增殖組織（諸如惡性細胞、骨髓、胎兒細胞、頰及腸黏膜、及膀胱之細胞通常對胺甲蝶呤之此效應更為敏感。

【0286】 類風濕性關節炎之作用機制係未知的；其可藉由抑制酶胺基咪唑甲醯胺核糖苷轉甲醯酶(aminoimidazole carboxamide riboside transformylase)影響免疫功能，導致腺苷及鳥嘌呤代謝中之阻礙、腺苷累積；且由於腺苷之消炎作用，導致T細胞活化之阻抑、B細胞之下調、增加活化CD-95 T細胞敏感性；及甲基轉移酶活性之阻抑、 β -1介白素與其細胞表面受體之結合之抑制。

孟魯司特

【0287】 孟魯司特係口服，經FDA核准用於治療慢性氣喘、及疾病預防及預防運動誘導之支氣管收縮。其亦核准用於舒緩季節性及常年性過敏性鼻炎兩者之症狀。

【0288】 孟魯司特抑制肥大細胞介導之白三烯釋放，且可用以減少發炎及支氣管收縮。

【0289】 孟魯司特係高度選擇性白三烯受體拮抗劑，以高親和力結合至白三烯，其藉由各種類型的細胞（包括肥大細胞）排泄，且涉及可能造成氣喘及過敏性鼻炎之徵象及症狀的發炎過程。白三烯受體見於氣道細胞中，諸如巨噬細胞及平滑肌細胞。當與白三烯受體結合時，孟魯司特抑制白三烯生理效應（諸如氣道水腫、平滑肌收縮、及正常細胞活性之損害）。此作為孟魯司特潛在減少與阿米維單抗IRR相關聯之症狀（例如呼吸困難）的原理。

地塞米松

【0290】 地塞米松係一種合成腎上腺皮質類固醇，可以經FDA核准用於過敏狀態之口服及IV配方取得。IV地塞米松(10 mg)係所有患者接受IV阿米維

單抗前投予的標準預用藥。此研究將探討增強的類固醇預裝載對減少IV阿米維單抗IRR之發生率的作用。

【0291】 將在投予拉澤替尼加上IV阿米維單抗之背景抗癌症組合方案前探討研究治療（地塞米松、孟魯司特、及胺甲喋呤），以評估IRR之發生率。

【0292】 除了所有其他標準預用藥之外，將投予研究治療。建議用抗組織胺、解熱劑、或糖皮質素之標準預用藥，包括在IV阿米維單抗初始劑量（第1週，第1天及第2天）時所需之用地塞米松10 mg IV之預用藥。

【0293】 活動排程之彙總係示於表2中。建議投予順序係示於表3至表5中。

表2.活動排程之彙總。

研究期間	篩選	疾病預防投予						治療（28 天/週期）						研究結束	註釋		
								週期 1			週期 2		週期 3	在週期 3 或最後一劑之後至多 30 天			
週期日		C1D1 之-7 至-3	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15		
訪視窗（天）	-28 至-6	-7 至-3					-		±1	±2		±1		±3		0	
依群組之研究治療投予																	
A：口服地塞米松						X										群組 A：地塞米松(4 mg) PO BID（總共 8 mg），週期 1 第(-1)天。	
B：孟魯司特			X	X	X	X	X										

研究期間	篩選	疾病預防投予						治療（28 天/週期）										研究結束	註釋
								週期 1					週期 2		週期 3			在週期 3 或最後一劑之後至多 30 天	
週期日		C1D1 之-7 至-3	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15				
訪視窗（天）	-28 至-6	-7 至-3					-		±1	±2		±1		±3			0		
C：胺甲喋呤		X																	群組 B：孟魯司特(10 mg) PO QD 持續 5 天 於 C1D1 結束。 群組 C：僅投予一次胺甲喋呤 C1D1 之-7 至-3 中的任何時間
背景抗癌治療投予																			
拉澤替尼								每天一次口服投予											
IV 阿米維單抗								X	X	X	X	X	X	X	X	X			
輸注前藥物																			
IV 地塞米松(10 mg)								X	X										在 IV 阿米維單抗前 45 至 60 分鐘地塞米松(10 mg) IV（C1D1 及 C1D2）。

研究期間	篩選	疾病預防投予						治療（28 天/週期）										研究結束	註釋
								週期 1					週期 2		週期 3			在週期 3 或最後一劑之後至多 30 天	
週期日		C1D1 之-7 至-3	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15				
訪視窗（天）	-28 至-6	-7 至-3					-		±1	±2		±1		±3			0		
二苯胺明								X	X				X	X	X	X			在 IV 阿米維單抗前 15 至 30 分鐘二苯胺明（25 至 50 mg）或等效物 IV（所有週期，所有群組）、或在 IV 阿米維單抗前 30 至 60 分鐘二苯胺明（25 至 50 mg）或等效物 PO（所有週期，所有群組）。
對乙醯胺基酚 (paracetamol)或乙醯胺酚								X	X				X	X	X	X			在 IV 阿米維單抗前 15 至 30 分鐘對乙醯胺基酚（乙醯胺酚 650 至 1,000 mg）或等效物 IV（所有週期，所有群組）。

表3.群組A中之建議投予順序。

藥物	劑量	投予途徑	建議給藥窗
研究治療	地塞米松 4 mg 每天兩次（每日總劑量 8 mg）	口服	第-1 天（週期 1）第一次阿米維單抗輸注之前 1 天

糖皮質素	週期 1 之第 1 天及第 2 天：地塞米松 10 mg	IV	在阿米維單抗輸注之前 60 至 90 分鐘開始
解熱劑	對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）650 至 1000 mg（或等效物）*	IV 或口服	在阿米維單抗輸注之前 15 至 30 分鐘開始
抗組織胺	二苯胺明 25 mg 或等效物*	IV 或口服	
背景抗癌治療	拉澤替尼 240 mg	口服	拉澤替尼應在各阿米維單抗輸注開始之前不超過 15 分鐘給藥。拉澤替尼應在每天大約相同時間服用，若可能，相隔大約 24 小時
背景抗癌治療	阿米維單抗	IV	1050 mg（針對<80 kg 之患者）或 1400 mg（針對>80 kg 之患者）每週一次持續 4 週，此後接著每 2 週一次。 IV 阿米維單抗之初始劑量（週期 1，第 1 天及第 2 天）係在 2 天內以分次劑量投予（例如週期 1 第 1 天[350 mg]及週期 1 第 2 天[剩餘劑量]）。

*阿米維單抗所需之預用藥

表4.群組B中之建議投予順序。

藥物	劑量	投予途徑	建議給藥窗
研究治療	孟魯司特 10 mg	口服	孟魯司特係在第-4 天、第-3 天、第-2 天、第-1 天、及 C1D1 之早上服用（總共 5 劑）。孟魯司特應在每天大約相同時間服用，若可能，相隔大約 24 小時
糖皮質素	週期 1 之第 1 天及第 2 天：地塞米松 10 mg	IV	在阿米維單抗輸注之前 60 至 90 分鐘開始
解熱劑	對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）650 至 1000 mg（或等效物）*	IV 或口服	在阿米維單抗輸注之前 15 至 30 分鐘開始
抗組織胺	二苯胺明 25 mg 或等效物*	IV 或口服	
背景抗癌治療	拉澤替尼 240 mg	口服	拉澤替尼應在各阿米維單抗輸注開始之前不超過 15 分鐘給藥。拉澤替尼應在每天大約相同時間服用，若可能，相隔大約 24 小時
背景抗癌治療	阿米維單抗	IV	1050 mg（針對<80 kg 之患者）或 1400 mg（針對≥80 kg 之患者）每

			週一次持續 4 週，此後接著每 2 週一次。 IV 阿米維單抗之初始劑量（週期 1，第 1 天及第 2 天）係在 2 天內以分次劑量投予（例如週期 1 第 1 天[350 mg]及週期 1 第 2 天[剩餘劑量]）。
--	--	--	---

*阿米維單抗所需之預用藥

表5.群組C中之建議投予順序。

藥物	劑量	投予途徑	建議給藥窗
研究治療	胺甲喋呤 25 mg	SC	在拉澤替尼及 IV 阿米維單抗組合療法前第-7 天與第-3 天（週期 1）之間的任何一天的單次劑量。
糖皮質素	週期 1 之第 1 天及第 2 天：地塞米松 10 mg	IV	在阿米維單抗輸注之前 60 至 90 分鐘開始
解熱劑	對乙醯胺基酚（乙醯胺酚） 650 650 至 1000 mg（或等效物）*	IV 或口服	在阿米維單抗輸注之前 15 至 30 分鐘開始
抗組織胺	二苯胺明 25 mg 或等效物*	IV	
背景抗癌治療	拉澤替尼 240 mg	口服	拉澤替尼應在各阿米維單抗輸注開始之前不超過 15 分鐘給藥。拉澤替尼應在每天大約相同時間服用，若可能，相隔大約 24 小時
背景抗癌治療	阿米維單抗	IV	1050 mg（針對<80 kg 之患者）或 1400 mg（針對≥80 kg 之患者）每週一次持續 4 週，此後接著每 2 週一次。 IV 阿米維單抗之初始劑量（週期 1，第 1 天及第 2 天）係在 2 天內以分次劑量投予（例如週期 1 第 1 天[350 mg]及週期 1 第 2 天[剩餘劑量]）。

*阿米維單抗所需之預用藥

劑量調整.

【0294】 若由合格研究中心人員判定，可調整IV阿米維單抗或拉澤替尼之劑量。若所經歷之毒性被認為歸因於IV阿米維單抗或拉澤替尼，則應優先調整負責藥劑之劑量。

【0295】 在一些實施例中，當需要劑量調整時，可如下所列（表6）進行調整。

表6.拉澤替尼及IV阿米維單抗之劑量調整。

組合給藥水平	拉澤替尼之劑量(mg)	IV 阿米維單抗之劑量(mg) IV（劑量 <80 kg/劑量≥ 80 kg)
1	240	1050/1400
2	160	1050/1400
3	160	700/1050
4	80	700/1050
5	中止	1050/1400

【0296】 在一些實施例中，若保持拉澤替尼或IV阿米維單抗被視為臨床上指示，則基於兩種治療之安全性概況，保持拉薩替尼或IV阿米維單抗給藥的決定可由所經歷之毒性及導致毒性之任一治療的可能性引導。

【0297】 在一些實施例中，若保持兩種治療，且待重新開始，則可先重新開始拉澤替尼並在下一次輸注IV阿米維單抗前給藥大約7天。

輸注相關反應之治療

【0298】 經歷IRR早期症狀（表現為（但不限於）在輸注期間的發冷、噁心、呼吸困難、潮紅、胸部不適、嘔吐、或任何其他症狀）之參與者若有指

示，則可能中斷其輸注，且根據表7中所提供之建議管理症狀。對於IV阿米維單抗之初始劑量（週期1，第1天及第2天），即使具有輕度症狀亦可考慮中斷輸注以防止更嚴重的IRR表現。

表7.輸注相關反應之管理

毒性等級*	治療	後續給藥時之預用藥
1 或 2 級 1 級： 輕度反應	• 若懷疑 IRR，則中斷 IV 阿米維單抗輸注並監測患者直到反應症狀消解。 • 以反應發生時輸注速率之 50%恢復輸注。	抗組織胺、解熱劑、及糖皮質素
2 級： 輕度至中度反應；療法或輸注中斷，但對對症治療立即反應	• 若 30 分鐘之後無額外症狀，則可將輸注速率升高。 • 包括皮質類固醇與針對後續劑量之預用藥。	抗組織胺、解熱劑、及糖皮質素 若對象經歷發冷及僵直，則考慮嘜啉 (meperidine)。
3 級 嚴重反應 3 級：延長（亦即，對對症用藥反應不快及/或短暫中斷輸注）；初步改善後症狀再發；因其他臨床後遺症（例如腎損害、肺浸潤）之住院指示	• 中斷 IV 阿米維輸注及投予支持性照護藥物。 • 監測患者直到反應症狀消解。 • 以反應發生時輸注速率之 50%恢復輸注。 • 若 30 分鐘之後無額外症狀，則可將輸注速率升高。 • 包括皮質類固醇與針對後續劑量之預用藥。對於再發性 3 級，永久中止 IV 阿米維單抗。	基於症狀之嚴重性，考慮永久中止 IV 阿米維單抗。在繼續後續給藥之前需要與研究委託者討論。
4 級：危及生命；指示加壓器或呼吸器支持	永久中止 IV 阿米維單抗	
一般	疾病預防藥物（初始事件之後）可如 IV 阿米維單抗產品標示中所述使用。適當的人員及適當的復甦設備應可在輸注室內或附近取得，且在 IV 阿米維單抗之輸注期間應可容易找到醫師	

*按照NCI常見不良事件評價標準(CTCAE)第4.03版

輸注相關反應

【0299】 在用各種單株抗EGFR抗體治療之期間已觀察到輸注相關反應。在用雙特異性抗EGFR/抗MET抗體治療之期間亦已觀察到輸注相關反應。輸注反應之嚴重性係可變的。

【0300】 IRR之徵象及症狀可包括發冷、呼吸困難、潮紅、噁心、胸部不適、嘔吐、心搏過速、低血壓、及發燒。

併用療法(concomitant therapy)之考量.

胺甲喋呤群組.

【0301】 禁忌療法必須在第一劑研究治療（地塞米松、孟魯司特、或胺甲喋呤）之前至少3週或5個半衰期（以較短者為準）中止。

【0302】 胺甲喋呤係在懷孕期、酗酒或肝病、免疫缺乏症候群、先前存在的血液惡病質、及對胺甲喋呤(MTX)超敏之禁忌。

【0303】 NSAID、水楊酸鹽、TMP、青黴素、華法林(warfarin)、丙戊酸鹽、質子泵抑制劑、環孢素、順鉑增加血液中MTX毒性之風險；胺基糖苷、新黴素、丙磺舒降低MTX之吸收。

【0304】 藥物交互作用：

阿司匹靈、NSAID、及類固醇：併用使用可能升高及延長血清胺甲喋呤水平並造成毒性增加。

【0305】 質子泵抑制劑：併用使用可能升高及延長血清胺甲喋呤水平並造成毒性增加。

口服抗生素

肝毒素

茶鹼

葉酸及抗葉酸劑(antifolate)

巯嘌呤

一氧化二氮

【0306】 由於胺甲喋呤係高度血漿蛋白質結合的，因此從蛋白質中替代胺甲喋呤之任何藥物皆可增加其血液水平。

孟魯司特群組

【0307】 孟魯司特在對藥物或其組分具有超敏病史之患者中係禁止的。對於患有苯酮尿症(PKU)之患者，應謹慎使用含苯丙胺酸之配方。

拉澤替尼及IV阿米維單抗

【0308】 在研究期間禁止以下併用藥物及療法：

任何化學療法、抗癌療法（除拉澤替尼及IV阿米維單抗外）、或實驗療法。

【0309】 應避免併用使用對CYP3A4/A5活性具有已知強效誘導劑或抑制效應的藥物、草藥補充劑、及/或攝入此類食物。在投予拉澤替尼之前，必須中止為CYP3A4活性之強效抑制劑的藥物達一段適當的時間。

【0310】 拉澤替尼係P-醣蛋白(P-gp)、多重抗藥性蛋白4 (MRP4)、乳癌抗性蛋白(BCRP)、及有機陽離子轉運蛋白1 (OCT1)之抑制劑。因此，不建議併用投予具有P-gp、MRP4、BCRP、或OCT1之受質的藥物、草藥補充劑、及/或攝入此類食物。

【0311】 拉澤替尼具有可逆及時間依賴性抑制CYP3A4的潛力。在投予拉澤替尼之前，必須中止CYP3A4受質藥物之併用使用。

療效評估

【0312】 主要目標係評估胺甲蝶呤、孟魯司特、或地塞米松在拉澤替尼及IV阿米維單抗輸注前之疾病預防效率，以減少第一劑IRR。主要終點係在投予拉澤替尼及IV阿米維單抗組合療法後在週期1第1天發生之IRR率。IRR之徵象及症狀可包括：發冷、呼吸困難、潮紅、噁心、胸部不適、嘔吐、心搏過速、低血壓、及/或發燒。

【0313】 在IV阿米維單抗輸注期間，應以規律間隔臨床監測對象（包括在輸注開始前之評估）。應在IV阿米維單抗投予前30分鐘內測量生命徵象。在週期1第1天，亦應在IV阿米維單抗投予之後2小時±15分鐘測量生命徵象。監測應包括脈搏/心率、血壓、體溫、呼吸速率、及氧飽和度測量。

【0314】 次要終點係與IRR徵象及症狀（發冷、呼吸困難、潮紅、噁心、胸部不適、嘔吐、心搏過速、低血壓、發燒）相關聯之個別AE之比率及嚴重性（如在週期1第1天期間由NCI CTCAE標準第5.0版所定義）、此等AE在至多3個月的後續投予之比率及嚴重性、輸注相關反應之嚴重性、其他AE之發

生率、及阿米維單抗前輸注藥物、IV阿米維單抗輸注、阿米維單抗後輸注藥物之輸注時間的中位持續時間、研究主持人評估之腫瘤反應及反應持續時間。

【0315】 此研究不是背景抗癌療法（IV阿米維單抗及拉澤替尼）之量度，然而，將根據RECIST v1.1標準(European Journal of Cancer 45 (2009) 228 – 247)執行對實體腫瘤之反應的評估。

安全性評估

【0316】 研究治療（胺甲喋呤、孟魯司特、及地塞米松）之安全性將藉由身體檢查、臨床實驗室測試、生命徵象、心電圖、不良事件(AE)之監測、及併用藥物使用來評估。

【0317】 背景抗癌療法（IV阿米維單抗及拉澤替尼）之安全性將藉由身體檢查、臨床實驗室測試、生命徵象、心電圖、不良事件(AE)之監測、及併用藥物使用來評估。

【0318】 在治療的前三個月期間且直到研究結束將進行主動安全性監視，且將進行被動安全性監視，其中在開放標籤期間，中心可能依當地實務出於疾病評估及安全性追蹤對象

統計方法

【0319】 此研究之主要假設係透過使用地塞米松、胺甲喋呤、或孟魯司特之疾病預防性治療，將減少在週期1第1天之IV阿米維單抗IRR之發生率。

【0320】 在此研究中，真實IRR率係0.67或更高之虛無假設將針對各疾病預防群組之單邊替代品進行測試。

【0321】 對於樣本大小判定，Simon二階段設計(Simon, 1989)將分別用於各群組。各群組可擴展。

【0322】 主要終點係在投予拉澤替尼及IV阿米維單抗組合療法後在週期1第1天發生之IRR率。在最後的對象接受第一次輸注之後或在研究結束時（以先到者為準），將執行IRR率之主要分析。經治療之對象群體將用於主要分析。將估計群組之IRR率連同95%信賴區間。

【0323】 次要終點係在週期1第1天及在至多3個月的IV阿米維單抗後續投予發生之IRR之個別AE徵象及症狀（發冷、呼吸困難、潮紅、噁心、胸部不適、嘔吐、心搏過速、低血壓、發燒）之比率及嚴重性、輸注相關反應之嚴重性、其他不良事件之發生率、後續投予後之IRR之比率、阿米維單抗前輸注藥物、IV阿米維單抗輸注、及阿米維單抗後輸注藥物之輸注時間的中位持續時間、及研究主持人評估之ORR及反應持續時間。

【0324】 具有經確認之最佳總體反應之ORR的次要終點將在最後的對象接受第一次輸注之後或在研究結束時（以先到者為準）執行大約12週。ORR係定義為如由使用RECIST v1.1之研究主持人評估所定義之達到完全(CR)或部分反應(PR)之對象的比例。將適當地為各群組呈現所觀察到之ORR連同其雙邊精確95% CI。

【0325】 反應之持續時間將使用Kaplan-Meier方法估計，並計算為從CR或PR之初始反應至疾病進展(PD)或因潛在疾病死亡（以先到者為準）的時間，僅適用於達到CR或PR之對象。

【符號說明】 無

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="112018-序列表-
final.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-05-20">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>JBI6706WOPCT1</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/307,375</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-02-07</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商健生生物科技公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Janssen Biotech, Inc.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">阿格拉瓦爾, 崔夏拉</InventorName>
  <InventorNameLatin>Trishala Agrawal</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">Methods for Reducing Infusion-Related
Reactions in Patients Treated with EGFR/MET Bispecific
Antibodies</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">用於減少用EGFR/MET雙特異性抗體治療之患者的輸
注相關反應之方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>20</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TYGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWDDGSYKYYGDSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DGITMVRGVMKDYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>
      <INSDSeq_sequence>
        <INSDSeq_sequence>
          <INSDSeq_sequence>
            <INSDSeq_sequence>
              <INSDSeq_sequence>
                <INSDSeq_sequence>
                  <INSDSeq_sequence>
                    <INSDSeq_sequence>
                      <INSDSeq_sequence>
                        <INSDSeq_sequence>
                          <INSDSeq_sequence>
                        </INSDSeq_sequence>
                      </INSDSeq_sequence>
                    </INSDSeq_sequence>
                  </INSDSeq_sequence>
                </INSDSeq_sequence>
              </INSDSeq_sequence>
            </INSDSeq_sequence>
          </INSDSeq_sequence>
        </INSDSeq_sequence>
      </INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q8">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQDISSALV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DASSLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQFNSYPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYGIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WISAYNGYTNYAQLQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DLRGTNYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQGISNWL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASSLLS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQANSFPIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequenc
```

```

e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
    SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNQSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q30">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQ
KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTREIK</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQ
KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPIITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
```

</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種在用抗表皮生長因子受體(EGFR)/肝細胞生長因子受體(c-Met)抗體治療之對象中減少輸注相關反應(IRR)之發生或嚴重性之方法，其包含投予

- a) 地塞米松、
- b) 孟魯司特、或
- c) 胺甲蝶呤

至該對象。

【請求項2】如請求項1所述之方法，其中該抗體包含：

- a) 特異性結合 EGFR 之第一域，其包含分別為 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、及 6 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列；及
- b) 特異性結合 c-Met 之第二域，其包含分別為 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及 12 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

【請求項3】如請求項1或2所述之方法，其中該第一域包含SEQ ID NO:13之重鏈可變區(VH)及SEQ ID NO:14之輕鏈可變區(VL)，且該第二域包含SEQ ID NO:15之VH及SEQ ID NO:16之VL。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所述之方法，其中該抗體屬於IgG1同型。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該抗體包含SEQ ID NO:17之第一重鏈(HC1)、SEQ ID NO:18之第一輕鏈(LC1)、SEQ ID NO:19之第二重鏈(HC2)、及SEQ ID NO:20之第二輕鏈(LC2)。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所述之方法，其中該抗體係經單離之雙特異性抗體。

【請求項7】如請求項1至6中任一項所述之方法，其中該雙特異性抗體係阿米維單抗(amivantamab)。

【請求項8】如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該抗體係以約1,050 mg、約1,400 mg、約1,600 mg、或約2,240 mg之劑量投予。

【請求項9】如請求項8所述之方法，其中該抗體係以約1,400 mg之劑量投予。

【請求項10】如請求項8所述之方法，其中該抗體係以約1,050 mg之劑量投予。

【請求項11】如請求項8所述之方法，其中該抗體係以約1,600 mg之劑量投予。

【請求項12】如請求項8所述之方法，其中該抗體係以約2,240 mg之劑量投予。

【請求項13】如請求項1至12中任一項所述之方法，其中該抗體係每週投予一次或每兩週投予一次。

【請求項14】如請求項13項所述之方法，其中該抗體在前4週係每週投予一次，接著係每2週投予一次。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體係作為單一療法投予。

【請求項16】如請求項1至15中任一項所述之方法，其中向用該抗EGFR/c-Met抗體治療之該對象進一步投予一或多種化學治療劑。

【請求項17】如請求項16所述之方法，其中該一或多種化學治療劑包含酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。

【請求項18】如請求項17所述之方法，其中該一或多種化學治療劑包含拉澤替尼(lazertinib)。

【請求項19】如請求項17所述之方法，其中該一或多種化學治療劑包含奧希替尼(osimertinib)。

【請求項20】如請求項1至19中任一項所述之方法，其中胺甲蝶呤係在投予該抗EGFR/c-Met抗體前7天至3天之間投予。

【請求項21】如請求項20所述之方法，其中胺甲蝶呤係以25 mg之劑量投予。

【請求項22】如請求項1至19中任一項所述之方法，其中孟魯司特係在投予該抗EGFR/c-Met抗體前4天開始每天投予。

【請求項23】如請求項22所述之方法，其中孟魯司特係投予5次。

【請求項24】如請求項23所述之方法，其中孟魯司特係以10 mg之劑量投予。

【請求項25】如請求項20至24中任一項所述之方法，其進一步包含在投予該抗EGFR/c-Met抗體之第一天及第二天投予IV地塞米松，其中地塞米松之該投予係在該抗EGFR/c-Met抗體之該投予前45至60分鐘。

【請求項26】如請求項25所述之方法，其中IV地塞米松係以10 mg之劑量投予。

【請求項27】如請求項1至19中任一項所述之方法，其中口服地塞米松係在投予該抗EGFR/c-Met抗體前1天投予。

【請求項28】如請求項27所述之方法，其中口服地塞米松係以8 mg之每日總劑量投予。

【請求項29】如請求項27至28中任一項所述之方法，其進一步包含在投予該抗EGFR/c-Met抗體之第一天及第二天投予IV地塞米松，其中IV地塞米松係以10至20 mg之間之劑量投予。

【請求項30】如請求項1至29中任一項所述之方法，其進一步包含用抗組織胺、解熱劑、或糖皮質素中之一或多者投予預用藥。

【請求項31】如請求項30所述之方法，其中該預用藥包含二苯胺明(diphenhydramine)。

【請求項32】如請求項31所述之方法，其中該二苯胺明係以25至50 mg之劑量投予。

【請求項33】如請求項30所述之方法，其中該預用藥包含乙醯胺酚(acetaminophen)。

【請求項34】如請求項33所述之方法，其中該乙醯胺酚係以650至1,000 mg之劑量投予。