РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2012 151 823 (13) A

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2012151823/10, 04.05.2011**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
04.05.2010 US 61/331,093

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2014** Бюл. № **16**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **04.12.2012**

(86) Заявка PCT:
US 2011/035238 (04.05.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/140254 (10.11.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):
МЕРРИМАК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
БУКАЛИД Рагхидра (US),
ФЕЛЬДХАУС Майкл (US),
КИНГ Энн (US),
КОХЛИ Неерай (US),
КРАУЛЭНД Эрик (US),
НИЛСЕН Улрик (US)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Формула изобретения

1. Композиция, содержащая тройку антител против EGFR, включающую первое антитело, второе антитело и третье антитело, при этом (i) первое антитело является антителом, выбранным из группы, или конкурирует за с EGFR с антителом, выбранным из группы, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из ca, cb и cc; (ii) второе антитело является антителом, выбранным из группы, или конкурирует за с EGFR с антителом, выбранным из группы, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из cd, ce и cf; и (iii) третье антитело является антителом, выбранным из группы, или конкурирует за с EGFR с антителом, выбранным из группы, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из cg, ch, ci, cj и ck.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что (i) первое антитело является антителом, или конкурирует за с EGFR с антителом, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca (содержащее CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO:29, 30 и 34, соответственно, и CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO:48, 45 и 49, соответственно); (ii) второе антитело является антителом, или конкурирует за с EGFR с антителом, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cd (содержащее CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO:29, 30 и 31, соответственно, и CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO:53, 54 и 55, соответственно); (iii) третье антитело

RU 2012151823 A

является антителом, или конкурирует за с EGFR с антителом, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ch (содержащее CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO:23, 24 и 26, соответственно, и CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, указанные в SEQ ID NO: 39, 40 и 42, соответственно).

3. Применение композиции по любому из п.1 или 2 для изготовления лекарства для лечения онкологического заболевания.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что лечение онкологического заболевания является лечением с применением комбинированной терапии с дополнительным лекарственным средством, которое является противораковым агентом.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что противораковый агент включает ингибитор топоизомеразы.

6. Выделенное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом EGFR и содержит вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21 и 22.

7. Выделенное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом EGFR и содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, включающие аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

(а) SEQ ID NO:9 и SEQ ID NO:20, соответственно;
(б) SEQ ID NO:10 и SEQ ID NO:21, соответственно;
(в) SEQ ID NO:11 и SEQ ID NO:22, соответственно;
(г) SEQ ID NO:1 и SEQ ID NO:12, соответственно;
(д) SEQ ID NO:2 и SEQ ID NO:13, соответственно;
(е) SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:14, соответственно;
(ж) SEQ ID NO:4 и SEQ ID NO:15, соответственно;
(з) SEQ ID NO:5 и SEQ ID NO:16, соответственно;
(и) SEQ ID NO:6 и SEQ ID NO:17, соответственно; и
(к) SEQ ID NO:8 и SEQ ID NO:19, соответственно.

8. Выделенное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом EGFR и содержит последовательности областей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой и легкой цепей, при этом последовательности областей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой и легкой цепей выбраны из:

(а) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:34, 20 и 29, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 49, 45 и 48, соответственно;

(б) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:37, 36 и 35, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 51, 45 и 50, соответственно;

(в) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:38, 36 и 35, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 52, 45 и 48, соответственно;

(г) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:31, 30 и 29, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 55, 54 и 53, соответственно;

(д) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:32, 30 и 29, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 56, 54 и 53, соответственно;

RU 2012151823 A

(е) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:33, 30 и 29, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 56, 54 и 53, соответственно;

(ж) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:25, 24 и 23, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 41, 40 и 39, соответственно;

(з) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:26, 24 и 23, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 42, 40 и 39, соответственно;

(и) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:27, 24 и 23, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 43, 40 и 39, соответственно;

(к) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:28, 24 и 23, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 46, 45 и 44, соответственно; и

(л) последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 тяжелой цепи с SEQ ID NO:28, 24 и 23, соответственно, и последовательностей CDR3, CDR2 и CDR1 легкой цепи с SEQ ID NO: 47, 45 и 44, соответственно.

9. Выделенное моноклональное антитело, которое конкурирует за связывание с внеклеточным доменом EGFR с любым одним из антител по п.7 или связывается с тем же эпитопом, что и любое одно из антител по п.7.

10. Выделенное антитело по любому из пп.6-9, отличающееся тем, что антитело принадлежит человеку, является химерным или гуманизированным.

11. Выделенное антитело по любому из пп.6-9, отличающееся, тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из биспецифичного антитела, иммуноконъюгата. Fab, Fab'_2, ScFv, белка-миметика антител, созданного компанией Affibody AB, авимера, наноантитела и доменного антитела.

12. Композиция, содержащая пару антител, выбранную из пар, указанных в таблице II или таблице III, при этом каждое антитело является антителом по любому из пп.6-11.

13. Композиция, содержащая тройку антител, выбранную из троек, указанных в таблице IV или таблице V, при этом каждое антитело является антителом по любому из пп.6-11.

14. Композиция по п.12, отличающаяся тем, что каждое из антител, содержащихся в композиции, связывается с EGFR с показателем Ко более приемлемым, чем 100 нМ.

15. Композиция по любому из п.12, или 13, или 14, отличающаяся тем, что композиция демонстрирует, по меньшей мере, одну из следующих особенностей:

(а) ингибирование фосфорилирования AKT или ERK, согласно определению при клеточном анализе in vitro;

(б) ингибирование роста опухолевых клеток, экспрессирующих EGFR in vitro;

(в) ингибирование роста опухолевых клеток, экспрессирующих EGFR, в ксенотрансплантационной модели in vivo;

(г) ингибирование связывания лиганда с внеклеточным доменом EGFR in vitro;

(д) ингибирование димеризации EGFR in vitro; или

(е) снижение количества EGFR на поверхности клеток in vitro.

16. Композиция по п.15, отличающаяся тем, что ингибирование является аддитивным или синергичным эффектом, по сравнению с препаратом, который содержит индивидуальное тело, входящее в состав композиции, в количестве (в молях), эквивалентном суммарному количеству (в молях) объединенных антител в композиции.

17. Композиция, содержащая два или несколько антител, при этом два из двух или нескольких антител выбраны из группы, состоящей из:

RU 2012151823 A

(а) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела cd или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cd или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cd;

(б) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела ce или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ce, или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ce;

(в) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела cf или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cf или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cf;

(г) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела cg или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cg или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cg;

(д) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела ch или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ch или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ch;

(е) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела ci или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ci или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ci;

(ж) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела cj или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cj или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cj;

(з) антитела ca или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ca или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела ck или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ck или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ck;

(и) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cb, и антитела cd или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cd или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cd;

(к) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ca, и антитела ce или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ce или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ce;

(л) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cb, и антитела cf или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cf или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cf;

(м) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb и антитела cg, или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cg или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cg;

(н) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb, и антитела ch или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ch или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ch;

RU 2012151823 A

(о) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb, и антитела ci или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ci или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ci;

(п) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb, и антитела cj или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cj или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cj;

(р) антитела cb или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cb, и антитела ck или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ck или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ck;

(с) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела cd или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cd или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cd;

(т) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела ce или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ce или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ce;

(у) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела cf или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cf или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cf;

(х) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела cg или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cg или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cg;

(ц) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела eh или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом eh или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ch;

(ч) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела ci или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ci или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ci;

(э) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела cj или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cj или связывается с тем же эпитопом, что и антитело cj;

(ю) антитела cc или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом cc, и антитела ck или антитела, которое конкурирует за связывание с EGFR с антителом ck или связывается с тем же эпитопом, что и антитело ck.

18. Композиция по любому из пп.12, или 13, или 17, отличающаяся тем, что антитела:

(а) выбраны из группы, состоящей из антител va и vd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vd; или

(б) группы, состоящей из антител va и ve, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и ve; или

(в) группы, состоящей из антител va и vf, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vf;

(г) группы, состоящей из антител va и vg, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vg;

(д) группы, состоящей из антител va и vh, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vh;

(е) группы, состоящей из антител va и vi, или антител, которые конкурируют за

RU 2012151823 A

связывание с EGFR с антителами va и vi или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vi;

(ж) группы, состоящей из антител va и vj, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vj или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vj;

(з) группы, состоящей из антител vb и vd, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va и vi или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va и vi;

(и) группы, состоящей из антител vb и ve, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и ve;

(к) группы, состоящей из антител vb и vf, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и vf;

(л) группы, состоящей из антител vb и vg, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и vg;

(м) группы, состоящей из антител vb и vh, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и vh;

(н) группы, состоящей из антител vb и vi, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и vi или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и vi;

(о) группы, состоящей из антител vb и vj, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb и vj или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb и vj;

(п) группы, состоящей из антител vc и vd, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vd;

(р) группы, состоящей из антител vc и ve, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и ve;

(с) группы, состоящей из антител vc и vf, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vf;

(т) группы, состоящей из антител vc и vg, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vg;

(у) группы, состоящей из антител vc и vh, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vh;

(ф) группы, состоящей из антител vc и vi, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vi или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vi; и

(х) группы, состоящей из антител vc и vj, или антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc и vj или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc и vj.

19. Композиция по п.18, отличающаяся тем, что дополнительно содержит третье антитело.

20. Композиция по п.19, отличающаяся тем, что антитела являются:

RU 2012151823 A

(а) группой, состоящей из антител ca, cg, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cg, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cg и cd;

(б) группой, состоящей из антител ca, cg, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cg, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cg и ce;

(в) группой, состоящей из антител ca, cg, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cg, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cg и cf;

(г) группой, состоящей из антител ca, ch, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ch, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ch и cd;

(д) группой, состоящей из антител ca, ch, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ch, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ch и ce;

(е) антителами ca, ch, cf, и антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ch, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ch и cf;

(ж) группой, состоящей из антител ca, ci, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ci, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ci и cd;

(з) группой, состоящей из антител ca, ci, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ci, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ci и ce;

(и) группой, состоящей из антител ca, ci, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ci, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ci и cf;

(к) группой, состоящей из антител ca, cj, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cj, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cj и cd;

(л) группой, состоящей из антител ca, cj, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cj, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cj и ce;

(м) группой, состоящей из антител ca, cj, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, cj, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, cj и cf;

(н) группой, состоящей из антител ca, ck, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ck, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ck и cd;

(о) группой, состоящей из антител ca, ck, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ck, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ck и ce;

(п) группой, состоящей из антител ca, ck, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами ca, ck, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела ca, ck и cf;

(р) группой, состоящей из антител cb, cg, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cg, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cg и cd;

(с) группой, состоящей из антител cb, cg, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cg, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cg и ce;

RU 2012151823 A

(т) группой, состоящей из антител cb, cg, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cg, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cg и cf;

(у) группой, состоящей из антител cb, ch, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ch, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ch и cd;

(ф) группой, состоящей из антител cb, ch, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ch, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ch и ce;

(х) группой, состоящей из антител cb, ch, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ch, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ch и cf;

(ц) группой, состоящей из антител cb, ci, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ci, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ci и cd;

(ч) группой, состоящей из антител cb, ci, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ci, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ci и ce;

(э) группой, состоящей из антител cb, ci, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ci, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ci и cf;

(ш) группой, состоящей из антител cb, cj, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cj, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cj и cd;

(щ) группой, состоящей из антител cb, cj, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cj, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cj и ce;

(ю) группой, состоящей из антител cb, cj, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, cj, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, cj и cf;

(я) группой, состоящей из антител cb, ck, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ck, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ck и cd;

(аа) группой, состоящей из антител cb, ck, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ck, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ck и ce;

(бб) группой, состоящей из антител cb, ck, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cb, ck, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cb, ck и cf;

(вв) группой, состоящей из антител cc, cg, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cg, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cg и cd;

(гг) группой, состоящей из антител cc, cg, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cg, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cg и ce;

(дд) группой, состоящей из антител cc, cg, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cg, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cg и cf;

(ее) группой, состоящей из антител cc, ch, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ch, cd или связываются с тем же эпитопом, что и

RU 2012151823 A

антитела cc, ch и cd;

(жж) группой, состоящей из антител cc, ch, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ch, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ch и ce;

(зз) группой, состоящей из антител cc, ch, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ch, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ch и cf;

(ии) группой, состоящей из антител cc, ci, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ci, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ci и cd;

(кк) группой, состоящей из антител cc, ci, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ci, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ci и ce;

(лл) группой, состоящей из антител cc, ci, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ci, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ci и cf;

(мм) группой, состоящей из антител cc, cj, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cj, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cj и cd;

(нн) группой, состоящей из антител cc, cj, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cj, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cj и ce;

(оо) группой, состоящей из антител cc, cj, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, cj, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, cj и cf;

(пп) группой, состоящей из антител cc, ck, cd, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ck, cd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ck и cd;

(рр) группой, состоящей из антител cc, ck, ce, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ck, ce или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ck и ce;

(ее) группой, состоящей из антител cc, ck, cf, и антител, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами cc, ck, cf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела cc, ck и cf;

21. Композиция по п.15, отличающаяся тем, что антитела являются:

(а) антителами va, vi, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и vd;

(б) антителами va, vi, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и ve;

(в) антителами va, vi, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и vf;

(г) антителами va, vj, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и vg;

(д) антителами va, vj, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и vh;

(е) антителами va, vj, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с

RU 2012151823 A

EGFR с антителами va, vj, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vj и vd;

(ж) антителами va, vj, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и ve;

(з) антителами va, vj, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vi, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vi и vf;

(и) антителами va, vj, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vj, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vj и vg;

(к) антителами va, vj, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами va, vj, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела va, vj и vh;

(л) антителами vb, vi, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vi, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vi и vd;

(м) антителами vb, vi, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vi, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vi и ve;

(н) антителами vb, vi, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vi, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vi и vf;

(о) антителами vb, vi, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vi, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vi и vg;

(п) антителами vb, vi, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vi, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vi и vh;

(р) антителами vb, vj, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vj, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vj и vd;

(с) антителами vb, vj, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vj, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vj и ve;

(т) антителами vb, vj, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vj, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vj и vf;

(у) антителами vb, vj, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vj, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vj и vg;

(ф) антителами vb, vj, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vb, vj, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vb, vj и vh;

(х) антителами vc, vi, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vi, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vi и vd;

(ц) антителами vc, vi, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vi, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vi и ve;

(ч) антителами vc, vi, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с

RU 2012151823 A

EGFR с антителами vc, vi, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vi и vf;

(э) антителами vc, vi, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vi, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vi и vg;

(ш) антителами vc, vi, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vi, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vi и vh;

(щ) антителами vc, vj, vd, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vj, vd или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vj и vd;

(ю) антителами vc, vj, ve, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vj, ve или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vj и ve;

(я) антителами vc, vj, vf, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vj, vf или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vj и vf;

(аа) антителами vc, vj, vg, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vj, vg или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vj и vg; или

(бб) антителами vc, vj, vh, или антителами, которые конкурируют за связывание с EGFR с антителами vc, vj, vh или связываются с тем же эпитопом, что и антитела vc, vj и vh.

22. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что дополнительный противораковый агент включает ингибитор топоизомеразы.

23. Применение композиции по любому из пп.12-22 для производства лекарственного средства для лечения рака с помощью сочетанной терапии с дополнительным противораковым средством.

24. Набор, содержащий композицию по любому из пп.12-22 в контейнере.

25. Набор по п.24, отличающаяся тем, что контейнер содержит композицию в одном флаконе.

26. Способ выбора комбинации моноклональных антител, каждое из которых связывается с внеклеточным доменом EGFR, включающий выбор по меньшей мере двух антител, каждое из которых имеет значение IC90, более пригодное, чем 80 нМ, в отношении ингибирования EGFR-опосредованной передачи сигнала, которые не конкурируют друг с другом за связывание с внеклеточным доменом EGFR и каждое из которых демонстрирует по меньшей мере одну из следующих особенностей:

(i) ингибирование роста клеток, экспрессирующих EGFR, в ксенотрансплантационной модели in vivo;

(ii) ингибирование связывания лиганда с внеклеточным доменом EGFR in vitro;

(iii) ингибирование димеризации EGFR in vitro; или

(iv) снижение количества EGFR на поверхности клеток in vitro.

(v) ингибирование фосфорилирования AKT или ERK, согласно определению при клеточном анализе in vitro.

RU 2012151823 A