

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491464 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.24

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.09

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АМИВАНТАМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

(31) 63/287,557; 63/290,765

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.09; 2021.12.17

Кноблаух Роланд (US)

(33) US

(86) PCT/IB2022/061991

(74) Представитель:

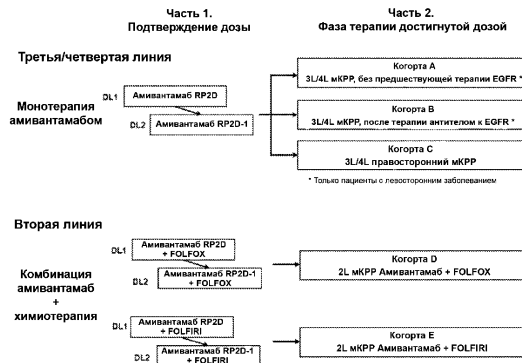
(87) WO 2023/105479 2023.06.15

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

(71) Заявитель:

ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения колоректального рака (КРР), такого как метастатический колоректальный рак (мКРР), у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела (например, биспецифического антитела), причем антитело специфически связывается с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептором фактора роста гепатоцитов (с-Met).



202491464

A1

A1

202491464

ПРИМЕНЕНИЕ АМИВАНТАМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

5 ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В
ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0001] Перечень последовательностей настоящей заявки представлен в электронном виде посредством Ведомства по патентам и товарным знакам США как перечень последовательностей формата XML с именем файла JVI6688WOPCT1SEQLIST.xml, 10 датой создания 2 декабря 2022 г. и размером 20 килобайтов (Кб). Представленный перечень последовательностей является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения колоректального рака 15 (КРР), такого как метастатический колоректальный рак (мКРР), у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела (например, биспецифического антитела), причем антитело специфически связывается с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептором фактора роста гепатоцитов (с-Met).

20 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Колоректальный рак (КРР) характеризуется неконтролируемым делением ненормальных клеток в толстой или прямой кишке. КРР является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимая со 2-го по 4-е места по заболеваемости в мире, в зависимости от местоположения, типа или пола (Sawicki *et al.*, 25 *Cancers (Basel)* 13(9):2025 (2021)). КРР является третьей наиболее распространенной причиной смертности от рака в Соединенных Штатах (Biller & Schrag, *JAMA* 325(7):669-85 (2021)). Среди людей с диагнозом метастатический колоректальный рак (мКРР) менее 20% пациентов живут более 5 лет после постановки диагноза, а 5-летняя выживаемость при метастатическом КРР составляет 14% (там же).

30 ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Существует потребность в улучшенных терапевтических средствах или комбинациях терапевтических средств для разработки более эффективного лечения колоректального рака (КРР), включая метастатический КРР (мКРР).

[0005] Настоящее изобретение по существу относится к способам, используемым для лечения КРР (например, метастатического колоректального рака (мКРР)).

[0006] В одном аспекте в описании предложен способ лечения КРР у нуждающегося в этом субъекта, включающий ведение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met).

[0007] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело.

[0008] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2, HCDR3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и
- b) второй домен, который специфически связывается с-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.

[0009] В определенных вариантах осуществления первый домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

[0010] В конкретных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

[0011] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) относится к изотипу IgG1. В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%. В конкретных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) представляет собой амивантамаб.

[0012] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят в дозе от около 700 мг до около 1400 мг. В

определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят один раз в неделю или один раз в две недели. В конкретных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель, и впоследствии каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят в течение 28-дневного цикла.

[0013] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят в качестве монотерапии. В других вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более химиотерапевтических препаратов. В определенных вариантах осуществления один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFOX, причем FOLFOX содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и оксалиплатин. В определенных вариантах осуществления один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFIRI, причем FOLFIRI содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и иринотекан.

[0014] В некоторых вариантах осуществления КРР представляет собой мКРР. В определенных вариантах осуществления у субъекта диагностировали левосторонний мКРР. В других вариантах осуществления у субъекта диагностировали правосторонний мКРР.

[0015] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал терапии антителом к EGFR. В других вариантах осуществления субъект ранее получал терапию антителом к EGFR. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение. В некоторых вариантах осуществления субъект не получал химиотерапию на основе оксалиплатина в условиях метастазирования.

[0016] В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или более. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется наличием *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* дикого типа.

[0017] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, при этом первый домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID

NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6; а второй домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

5 [0018] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, при этом первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит
10 VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

[0019] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с
15 SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

[0020] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой амивантамаб.

20 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0021] На ФИГ. 1 показан дизайн исследования фазы 1b/2 открытого исследования амивантамаба у пациентов с прогрессирующим или метастатическим колоректальным раком.

25 [0022] На ФИГ. 2 представлена схема структуры амивантамаба, биспецифического антитела к EGFR и c-Met.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

30 [0023] Все публикации, включая, без ограничений, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном описании изобретения, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

[0024] Следует понимать, что применяемые в настоящем документе термины предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Все применяемые в данном документе технические и

научные термины, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное обычному специалисту в области, к которой относится изобретение.

[0025] В данном документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении для проверки настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе. При описании и изложении формулы настоящего изобретения будут применяться следующие термины.

[0026] В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «А, В или С», следует интерпретировать как включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

[0027] При использовании в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если содержание текста ясно не указывает на иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

[0028] Соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности одновременного применения первого и второго элементов.

Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте настоящего документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

[0029] Переходные термины «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» предназначены для обозначения их по существу общепринятых патентных значений; т. е. (i) термин «содержащий», который является синонимом терминам «включающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) термин «состоящий из» исключает любые элемент,

стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) термин «состоящий преимущественно из» ограничивает объем пункта формулы изобретения конкретными материалами или стадиями «и теми, которые не оказывают

5 существенного влияния на основную (-ые) и новую (-ые) характеристику (-и)» заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы «содержащий» (или его эквивалентов), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из».

[0030] Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для 10 конкретного значения, определенного рядовым специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в 15 пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

[0031] Термин «антитело» или «антитела» подразумевается в широком значении и 20 включает в себя молекулы иммуноглобулинов, включая моноклональные антитела, в том числе мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, полноразмерные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, такие как биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. д., димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную 25 конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности.

[0032] Термины «специфическое связывание», или «специфически связывает», или «связывает» относятся к связыванию антитела с антигеном или эпитопом в пределах 30 антигена с большей аффинностью, чем с другими антигенами. Как правило, антитело связывается с антигеном или эпитопом в пределах антигена с равновесной константой диссоциации (K_D) около 5×10^{-8} М или менее, например около 1×10^{-9} М или менее, около 1×10^{-10} М или менее, около 1×10^{-11} М или менее или около 1×10^{-12} М или менее, как правило, с K_D , которая по меньшей мере в сто раз ниже его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином). Константу диссоциации

можно измерять с помощью общеизвестных методов. Однако антитела, которые связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут иметь перекрестную реактивность к другим родственным антигенам, например к такому же антигену от других биологических видов (гомологов), например человека или обезьяны, например *Macaca fascicularis* (яванского макака) или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Если моноспецифическое антитело связывает один антиген или один эпитоп, биспецифическое антитело связывает два разных антигена или два разных эпитопа.

[0033] «Определяющие комплементарность области» (CDR) представляют собой области антител, которые связывают антиген. CDR можно определить с помощью различных схем, например по Кабату (Wu *et al.* (1970) *J Exp Med* 132: 211-50) (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia *et al.* (1987) *J Mol Biol* 196: 901-17), IMGT (Lefranc *et al.* (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77) и AbM (Martin and Thornton (1996) *J Biol Chem* 271: 800-15). Описано соответствие между различными схемами и нумерациями переменных областей (см., например, Lefranc *et al.* (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, (2001) *J Mol Biol* 309:657-70; база данных International ImMunoGeneTics (IMGT); веб-ресурсы, <http://www.imgt.org>). Для разметки CDR можно применять доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Применяемые в настоящем документе термины CDR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 включают в себя CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабату, по Чотиа, IMGT или AbM, если в описании изобретения явным образом не указано иное.

[0034] «Полноразмерные антитела» содержат две тяжелые цепи (HC) и две легкие цепи (LC), соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь состоит из переменной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи (CL). Области VH и VL можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от amino- к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

[0035] Термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают в себя VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, переменные домены IgNAR акулы, адаптированные к верблюду VH-домены, минимальные единицы распознавания, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих CDR-области антитела, например участки FR3-CDR3-FR4, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3, а также LCDR1, LCDR2 и/или LCDR3. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов конфигураций одноцепочечных антител, в которых домены VH/VL можно объединять в пару внутримолекулярно или межмолекулярно в тех случаях, когда домены VH и VL экспрессируются отдельными одноцепочечными конструктами антител с образованием моновалентного антигенсвязывающего сайта, такими как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; они описаны, например, в международных патентных публикациях №№ WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804 и WO1992/01047.

[0036] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из по существу гомогенной популяции молекул антител, т. е. отдельных антител, составляющих популяцию, идентичных за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление C-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или дезамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или дезамидирование глутамин. Моноклональные антитела, как правило, связывают один антигенный эпитоп. Биспецифическое моноклональное антитело связывает два разных антигенных эпитопа. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например биспецифическим, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

[0037] Термин «гуманизированные антитела» относится к антителам, у которых антигенсвязывающие сайты получены из видов, отличных от человека, а каркасы переменных областей получены из последовательностей человеческих иммуноглобулинов. Гуманизированные антитела могут включать намеренно введенные мутации в каркасных областях, в результате чего каркасная область может не являться

точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или последовательностей генов зародышевой линии.

[0038] Термин «человеческие антитела» относится к антителам, имеющим переменные области тяжелой и легкой цепей, в которых как каркасные области, так и антигенсвязывающие сайты получены из последовательностей человеческого происхождения. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константная область также получена из последовательностей человеческого происхождения. Антитела, в которых антигенсвязывающие сайты получены из видов, отличных от человека, не подходят под определение «человеческое антитело».

[0039] Человеческое антитело содержит переменные области тяжелой или легкой цепей, которые получены из последовательностей человеческого происхождения, если переменные области антитела получены из системы, в которой применяется человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены иммуноглобулинов. Не имеющие ограничительного характера примеры систем включают в себя библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенных не относящихся к человеку животных, таких как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. Человеческое антитело обычно содержит аминокислотные отличия по сравнению с зародышевой линией человека или перестроенные последовательности иммуноглобулинов, обусловленные, например, соматическими мутациями природного происхождения, намеренными заменами в каркасной области или антигенсвязывающем сайте и заменами, введенными во время клонирования или рекомбинации VDJ у не относящихся к человеку животных. Как правило, аминокислотная последовательность человеческого антитела на по меньшей мере 80% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой зародышевой линией человека или перестроенным геном иммуноглобулина. Например, на около: 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична. В некоторых случаях человеческое антитело может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные из анализов человеческой каркасной последовательности (например, Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. 296:57-86 (2000)), или синтетический HCDR3, включенный в библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге (см., например, Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010) и международную патентную публикацию № WO2009/085462).

[0040] Термин «биспецифический» относится к антителу, которое специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа в пределах одного антигена. Биспецифическое антитело может иметь перекрестную реактивность с другими родственными антигенами, например таким же антигеном от других видов (гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca cynomolgus* (яванский макак, крабоед) или *Pan troglodytes*, или может связывать эпитоп, который имеется в двух или более разных антигенах.

[0041] Термины «биспецифическое антитело к EGFR/c-Met» или «биспецифическое к EGFR/c-Met антитело» относятся к биспецифическому антителу с первым доменом, специфически связывающим EGFR, и вторым доменом, специфически связывающим c-Met. Домены, специфически связывающие EGFR и c-Met, как правило, представляют собой пары VH/VL, а биспецифическое антитело к EGFR/c-Met является одновалентным в отношении связывания с EGFR и c-Met.

[0042] Термин «выделенный» относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды, полипептидные векторы или вирусы), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы формировались, такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин «выделенное» относится к антителу, которое по существу не содержит иных клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает молекулы, которые выделены с большей чистотой, такой как 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%-я чистота.

[0043] В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулины могут относиться к пяти основным классам — IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изоформы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов можно отнести к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа (κ) и лямбда (λ).

[0044] Термины «низкофукозный» или «с низким содержанием фукозы», используемые в заявке, относятся к антителам с содержанием фукозы около 1%–15%.

[0045] «Нормальнофукозный» или «с нормальным содержанием фукозы» в настоящем документе относится к антителам с содержанием фукозы более около 50%, как правило, более около 80% или более около 85%.

[0046] Термин «рекомбинантный» относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

5 **[0047]** Термин «носитель» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или несущей среде, с которыми вводят антитело изобретения. Такие несущие среды могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое
10 масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, для получения биспецифического антитела к EGFR/c-Met можно использовать 0,4% солевой раствор и 0,3% глицин. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Стерилизацию проводят, используя стандартные, хорошо известные способы стерилизации (например, фильтрацию). Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, а для улучшения растворимости
15 или консервации можно добавлять другие вспомогательные вещества. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например, человеческий сывороточный альбумин, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of
20 Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691–1092, в особенности см. стр. 958–989.

[0048] Термин «доза» относится к информации о количестве терапевтического или лекарственного средства, которое должно быть принято пациентом, и частоте приема
25 терапевтического средства субъектом. Термин «разовая доза» относится к объему или количеству терапевтического или лекарственного средства, которое необходимо принимать за один раз.

[0049] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения
30 желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации

терапевтических средств, которые включают в себя, например, улучшенное самочувствие пациента.

[0050] Термины «совместное введение», «введение», «введение в комбинации с», «в комбинации с» и т. п. включают введение выбранных терапевтических агентов или лекарственных средств одному пациенту и подразумевают включение схем лечения, в которых терапевтические агенты или лекарственные средства вводят одним и тем же или разными способами или в одно и то же или в разное время.

[0051] Термин «фиксированная комбинация» относится к одной фармацевтической композиции, содержащей два или более соединений.

[0052] Термин «нефиксированная комбинация» относится к отдельным фармацевтическим композициям, каждая из которых содержит одно или более соединений. Одно или более соединений или единичных дозированных форм могут быть введены в виде отдельных элементов одновременно, параллельно или последовательно без конкретных ограничивающих временных рамок, причем такое введение обеспечивает эффективные концентрации двух соединений в организме субъекта.

[0053] Термин «ингибитор оси PD-(L)1» относится к молекуле, которая ингибирует сигнализацию PD-1 на нижерасположенных участках. Ингибитор оси PD-(L)1 может представлять собой молекулу, которая связывается с PD-1, PD-L1 или PD-L2.

[0054] Термин «антагонист» или «ингибитор» относится к молекуле, которая при связывании с клеточным белком подавляет по меньшей мере одну реакцию или тип активности, индуцируемые естественным лигандом белка. Молекула является антагонистом при подавлении по меньшей мере одной реакции или типа активности на по меньшей мере около 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% больше по сравнению с подавлением по меньшей мере одной реакции или типа активности в отсутствие антагониста (например, отрицательный контроль) или при наличии статистически значимого подавления по сравнению с подавлением в отсутствие антагониста.

[0055] Термины «лечить», «лечение» или «терапия» заболевания или расстройства, такого как рак, относятся к достижению одной или более следующих целей: уменьшение тяжести и/или продолжительности расстройства, замедление нарастания выраженности симптомов, характерных для этого расстройства, ограничение или предотвращение рецидива расстройства у субъектов, которые ранее страдали

расстройством, либо ограничение или предотвращение рецидива симптомов у субъектов с ранее проявлявшимися симптомами расстройства.

[0056] Термины «предотвращать», «предотвращающий», «предотвращение» или «профилактика» заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения у субъекта расстройства.

[0057] Термины «отвечающий на лечение», «ответ на лечение» или «вероятный ответ на лечение» относятся к любому виду улучшения или положительного ответа на лечение, такому как ослабление или облегчение одного или более симптомов, смягчение заболевания, стабилизация состояния заболевания (т. е. отсутствие ухудшения), предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение состояния заболевания и ремиссия (частичная или полная), как обнаруживаемая, так и не обнаруживаемая.

[0058] Термин «субъект» включает в себя любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и немлекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии, рептилии и т. д. Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе применяются взаимозаменяемо.

[0059] Термин «онкологическое заболевание» относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению) в другие области тела пациента.

[0060] Термин «рак, экспрессирующий EGFR или c-Met» относится к раку с обнаруживаемой экспрессией EGFR или c-Met или мутацией или амплификацией EGFR или c-Met. Экспрессию EGFR или c-Met, амплификацию и статус мутации можно обнаруживать известными способами, такими как секвенирование, секвенирование нового поколения, флуоресцентная гибридизация *in situ*, иммуногистохимический анализ, проточная цитометрия или вестерн-блоттинг.

[0061] Термин «рецептор эпидермального фактора роста» или EGFR относится к человеческому EGFR (также известному как HER1 или ErbB1 (Ullrich *et al.*, *Nature* 309:418-425, 1984)) с аминокислотной последовательностью, представленной в каталоге базы генетических данных (GenBank) под номером NP_005219, а также к их вариантам природного происхождения.

[0062] Термин «рецептор фактора роста гепатоцитов» или c-Met в настоящем документе относится к c-Met человека с аминокислотной последовательностью,

представленной под номером доступа в Genbank: NP_001120972, и ее природными вариантами.

5 **[0063]** Термин «впервые диагностированный» относится к субъекту, у которого диагностирован рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, и который еще не получал лечения КРР (например, мКРР).

[0064] Термин «рефрактерный» относится к заболеванию, которое не реагирует на лечение. Рефрактерное заболевание может быть устойчивым к лечению до или в начале лечения или рефрактерное заболевание может стать устойчивым во время лечения.

10 **[0065]** Термин «рецидивирующий» относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения после предшествующего лечения терапевтическим средством.

15 **[0066]** Термины «постановка диагноза» или «диагноз» относятся к способам определения того, страдает ли субъект данным заболеванием или состоянием, или может ли данное заболевание или состояние развиться в будущем, или может ли субъект ответить на лечение ранее диагностированного заболевания или состояния, т. е. стратификации популяции пациентов по вероятности ответа на лечение. Диагноз, как правило, ставит врач на основании общих указаний по диагностированию заболевания или других критериев, которые указывают на вероятность ответа субъекта на конкретное лечение.

20 **[0067]** Термин «биологическая проба» относится к сбору аналогичных текучих сред, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также к текучим средам, клеткам или тканям, находящимся внутри субъекта. Примерами проб являются биологические текучие среды, такие как кровь, сыворотка и серозные текучие среды, плазма, лимфа, моча, слюна, кистозная текучая среда, слезы, кал, мокрота, слизистые
25 выделения секреторных тканей и органов, влагалищные выделения, асцитная жидкость, текучие среды в плевре, перикарде, брюшине, брюшной и других полостях тела, текучие среды, собранные посредством смыва из бронхов, синовиальная текучая среда, жидкие растворы, контактировавшие с субъектом или биологическим источником, например среда для культуры клеток и органов, включая кондиционированную среду
30 клеток и органов, промывные жидкости и т. п., биоптаты тканей, биопсии опухолевых тканей, пробы опухолевых тканей, аспираты, взятые тонкой иглой, ткань после хирургической резекции, культуры органов или культуры клеток.

Способы по описанию

[0068] В одном аспекте в описании предложен способ лечения КРР у нуждающегося в этом субъекта, включающий ведение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met).

Антитела к EGFR/с-Met

[0069] В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR/с-Met представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой выделенное антитело. В конкретных вариантах осуществления антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело.

[0070] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с с-Met. Связывающееся с EGFR плечо

[0071] В некоторых вариантах осуществления первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержит:

a) определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2 и HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно; и/или

b) определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

[0072] В определенных вариантах осуществления первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержит:

a) HCDR1, HCDR2, HCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно; и

b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

[0073] HCDR1: TYGMH (SEQ ID NO: 1)

[0074] HCDR2: VIWDDGSYKYYGDSVKG (SEQ ID NO: 2)

[0075] HCDR3: DGITMVRGVMKDYFDY (SEQ ID NO: 3)

[0076] HCDR1: RASQDISSALV (SEQ ID NO: 4)

[0077] HCDR2: DASSLES (SEQ ID NO: 5)

[0078] HCDR3: QQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6)

[0079] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13.

[0080] В определенных вариантах осуществления первый домен содержит аминокислотную последовательность переменной области легкой цепи (VL), которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 14, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 14.

[0081] В настоящем документе термин «идентичный» или «имеет идентичность последовательностей» относится к степени, в которой две аминокислотные последовательности имеют одинаковые остатки в одинаковых положениях, когда последовательности выровнены для достижения максимального уровня идентичности, выраженного в процентах. Для выравнивания и сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность определяется как эталонная последовательность, с которой сравнивают испытываемые последовательности. Идентичность последовательности между эталонной и испытываемой последовательностями выражается как процент положений по всей длине эталонной последовательности, где эталонная и испытываемая последовательности разделяют одну и ту же аминокислоту при выравнивании эталонной и испытываемой последовательностей для достижения максимального уровня идентичности. В качестве примера две последовательности считаются идентичными на 70%, если после выравнивания для достижения максимального уровня идентичности испытываемая последовательность имеет один и тот же аминокислотный остаток в 70% одинаковых положений по всей длине эталонной последовательности.

[0082] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- a) VH с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13; и/или
- b) VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 14.

5

[0083] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- a) VH с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13; и
- b) VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 14.

10

[0084] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- a) VH с SEQ ID NO: 13; и/или
- b) VL с SEQ ID NO: 14;

[0085] В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит:

- a) VH с SEQ ID NO: 13; и
- b) VL с SEQ ID NO: 14;

15

[0086] VH: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLE
WVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT
MVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 13)

20

[0087] VL: AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPKAPKLLIY
DASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNQSYPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 14)

[0088] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит первую тяжелую цепь (HC1) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 17, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 17. В определенных вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит HC1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 17.

25

30

[0089] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит первую легкую цепь (LC1) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей

мере 80% идентична SEQ ID NO: 18, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 18. В определенных вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит LC1 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 18.

[0090] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- 10 a) HC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 17; и/или
- b) LC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 18.

[0091] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- 15 a) HC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 17; и
- b) LC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 18.

[0092] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- 20 a) HC1 с SEQ ID NO: 17; и/или
- b) LC1 с SEQ ID NO: 18.

[0093] В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- a) HC1 с SEQ ID NO: 17; и
- b) LC1 с SEQ ID NO: 18.

25 **[0094]** HC1: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGL
 EWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGI
 TMVRGVMKDYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
 FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
 NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
 30 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN
 HNTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 17)

[0095] LC1: AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLI
 YDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGKTKVEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
 EQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
 5 NO: 18)

Связывающееся с с-Met плечо

[0096] В определенных вариантах осуществления второй домен, который
 специфически связывается с с-Met, содержит:

- 10 a) HCDR1, HCDR2, HCDR3 с аминокислотными последовательностями
 SEQ ID NO: 7, 8 и 9 соответственно; и/или
 b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями
 SEQ ID NO: 10, 11 и 12 соответственно.

[0097] В определенных вариантах осуществления второй домен, который
 специфически связывается с с-Met, содержит:

- 15 a) HCDR1, HCDR2, HCDR3 с аминокислотными последовательностями
 SEQ ID NO: 7, 8 и 9 соответственно; и
 b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями
 SEQ ID NO: 10, 11 и 12 соответственно.

[0098] HCDR1: SYGIS (SEQ ID NO: 7)

20 **[0099]** HCDR2: WISAYNGYTNYAQKLLQ (SEQ ID NO: 8)

[0100] HCDR3: DLRGTNYFDY (SEQ ID NO: 9)

[0101] HCDR1: RASQGISNWLA (SEQ ID NO: 10)

[0102] HCDR2: AASSLLS (SEQ ID NO: 11)

[0103] HCDR3: QQANSFPIT (SEQ ID NO: 12)

25 **[0104]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит VH с
 аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична
 SEQ ID NO: 15, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID
 30 NO: 15. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности
 составляет около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–
 99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах
 осуществления второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15.

[0105] В определенных вариантах осуществления второй домен содержит VH с
 аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична

SEQ ID NO: 16, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 90–99,9%, 90–99,8%, 92–99,8%, 92–99,6%, 94–99,6%, 94–99,5%, 95–
5 99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления второй домен содержит VL с SEQ ID NO: 16.

[0106] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) VH с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 15; и/или
- 10 b) VL с аминокислотной последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 16.

[0107] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) VH с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 15; и
- 15 b) VL с аминокислотной последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 16.

[0108] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) VH с SEQ ID NO: 15; и/или
- b) VL с SEQ ID NO: 16;

20 **[0109]** В конкретных вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) VH с SEQ ID NO: 15; и
- b) VL с SEQ ID NO: 16;

[0110] VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLE
WMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDDTAVYYCARDL
25 RGTNYFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO:15)

[0111] VL: DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLI
YAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGRLEIK
(SEQ ID NO:16)

[0112] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит вторую

30 тяжелую цепь (HC2) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 19, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID NO: 19. В определенных вариантах осуществления идентичность

последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления второй домен содержит HC2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 19.

5 **[0113]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит вторую легкую цепь (LC2) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 20, например на около: 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% или 99,9% идентична SEQ ID
10 NO: 20. В определенных вариантах осуществления идентичность последовательности составляет около: 80–99,9%, 80–99,8%, 85–99,8%, 85–99,6%, 90–99,6%, 90–99,5%, 95–99,5%, 95–99,4%, 96–99,4%, 96–99,2%, 97–99,2% или 97–99%. В конкретных вариантах осуществления второй домен содержит LC2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 20.

15 **[0114]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) HC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 19; и/или
- b) LC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 20.

20 **[0115]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) HC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 19; и
- b) LC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 20.

25 **[0116]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- a) HC2 с SEQ ID NO: 19; и/или
- b) LC2 с SEQ ID NO: 20;

[0117] В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

30

- a) HC2 с SEQ ID NO: 19; и
- b) LC2 с SEQ ID NO: 20;

[0118] HC2: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLE
WMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLR
GTNYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR

VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
 QPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
 5 SLSPGK (SEQ ID NO: 19)

[0119] LC2: DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLL
 IYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYAPREKVKVQWKVDNALQSGNSQESVT
 EQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
 10 NO: 20)

[0120] В некоторых вариантах осуществления антитело (например,
 биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержащий
 15 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными
 последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и/или
- b) второй домен, который специфически связывается с-Met, содержащий
 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными
 последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.

[0121] В определенных вариантах осуществления антитело (например,
 биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержащий
 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными
 последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и
- 25 b) второй домен, который специфически связывается с-Met, содержащий
 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными
 последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.

[0122] В некоторых вариантах осуществления антитело (например,
 биспецифическое антитело) содержит:

- 30 a) первый домен, содержащий VH с аминокислотной последовательностью,
 которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13;
- b) первый домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью,
 которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 14;

- c) второй домен, содержащий VH с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO:15; и/или
- d) второй домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO:16.

5 [0123] В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, содержащий VH с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13;
- b) первый домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью,
10 которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 14;
- c) второй домен, содержащий VH с аминокислотной последовательностью, которая по меньшей мере на 90% идентична SEQ ID NO:15; и
- d) второй домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO:16.

15 [0124] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 13;
- b) первый домен, содержащий VL с SEQ ID NO: 14;
- c) второй домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 15; и/или
- d) второй домен, содержащий VL с SEQ ID NO: 16.

20 [0125] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- a) первый домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 13;
- b) первый домен, содержащий VL с SEQ ID NO: 14;
- c) второй домен, содержащий VH с SEQ ID NO: 15; и
- d) второй домен, содержащий VL с SEQ ID NO: 16.

25 [0126] В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- a) HC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей
30 мере 80% идентична SEQ ID NO: 17;
- b) LC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 18;
- c) HC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 19; и/или

- d) LC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 20.

[0127] В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 5 a) HC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 17;
- b) LC1 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 18;
- 10 c) HC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 19; и
- d) LC2 с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 80% идентична SEQ ID NO: 20.

[0128] В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 15 a) HC1 с SEQ ID NO: 17;
- b) LC1 с SEQ ID NO: 18;
- c) HC2 с SEQ ID NO: 19; и/или
- d) LC2 с SEQ ID NO: 20.

[0129] В конкретных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 20 a) HC1 с SEQ ID NO: 17;
- b) LC1 с SEQ ID NO: 18;
- c) HC2 с SEQ ID NO: 19; и
- d) LC2 с SEQ ID NO: 20.

25 **[0130]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) относится к изотипу IgG. В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) относится к изотипу IgG1. В пределах константного домена IgG1 существуют некоторые вариации (например, хорошо известные аллотипы) с вариациями в положениях 214, 356, 358, 422,

30 431, 435 и/или 436 (нумерация остатков в соответствии с нумерацией ЕС) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы). Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28.

[0131] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело.

[0132] В конкретных вариантах осуществления антитело представляет собой амивантамаб. Амивантамаб или JNJ-61186372 (JNJ-372) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met IgG1, описанное в патенте США № 9,593,164. Схема структуры амивантамаба показана на ФИГ. 2. Описание основано по меньшей мере частично на заключении о том, что амивантамаб эффективен при лечении КРР, например мКРР.

[0133] В способах настоящего описания также могут быть использованы другие антитела к EGFR/c-Met (например, биспецифические антитела), например путем объединения общедоступных доменов VH/VL, связывающих EGFR, и доменов VH/VL, связывающих c-Met.

[0134] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

[0135] Антитела с пониженным содержанием фукозы могут быть получены с помощью различных способов, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа биантенарного комплекса, такими способами, как контроль осмоляльности культуральной среды (Konno *et al.*, *Cytotechnology* 64:(249-65, 2012), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields *et al.*, *J Biol Chem* 277:26733-26740, 2002), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier *et al.*, *MAbs*;2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применение линии клеток гибридомы крыс YB2/0 в качестве линии клеток-хозяев (Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003), введение малой интерферирующей РНК, специфичной к гену α 1,6-фукозилтрансферазы (*FUT8*) (Mori *et al.*, *Biotechnol Bioeng*88:901-908, 2004), или коэкспрессия β -1,4-*N*-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и α -маннозидазы II комплекса Гольджи, или применение сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, *J Biol Chem*281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006; Zhou *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 99:652-65, 2008). В целом снижение содержания фукозы в гликане антител усиливает клеточную цитотоксичность, опосредованную антителами (ADCC).

Получение антител к EGFR/c-Met

[0136] Антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах настоящего описания, могут быть получены, например, с использованием обмена Fab-плечами (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами

5 путем введения замен в СНЗ-интерфейс тяжелой цепи в каждой полумолекуле, способствующих образованию гетеродимера из двух полумолекул антитела, имеющих разную специфичность, либо *in vitro* в бесклеточной среде, либо с использованием совместной экспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции дисульфидной изомеризации и диссоциации-ассоциации СНЗ-доменов.

10 Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных областях исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй молекулы исходного моноспецифического антитела, и одновременно СНЗ-домены исходных антител высвобождаются и происходит

15 переформирование путем диссоциации- ассоциации. СНЗ-домены Fab-плеч можно конструировать с возможностью обеспечения гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два Fab-плеча или полумолекулы, каждая из которых связывает отдельный эпитоп, т. е. эпитоп на EGFR и эпитоп на c-Met. Например,

20 биспецифические антитела настоящего изобретения могут быть получены с использованием технологии, описанной в международной патентной публикации № WO2011/131746. В случае антител IgG1 можно применять мутации F405L в одной тяжелой цепи и K409R в другой тяжелой цепи. Для антител IgG2 можно применять IgG2 дикого типа и антитело IgG2 с заменами F405L и R409K. Для антител IgG4 можно

25 применять IgG4 дикого типа и антитело IgG4 с заменами F405L и R409K. Для получения биспецифических антител конструируют первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело так, чтобы в области Fc они имели вышеупомянутую мутацию, и антитела инкубируют вместе в восстанавливающих условиях, достаточных для того, чтобы остатки цистеина

30 в шарнирных областях могли подвергаться изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена Fab-плечами. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невосстанавливающим. Иллюстративные восстанавливающие агенты, которые могут применяться, представляют собой 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиоэритритол (DTE), глутатион,

трис(2-карбоксиитил)фосфин (ТСЕР), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол. Например, можно применять инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °С в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-МЕА или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при рН 5–8, например при рН = 7,0 или при рН = 7,4.

[0137] Биспецифические антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах настоящего описания, также могут быть получены с применением таких конфигураций, как «выступ во впадину» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатическое соответствие (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), доменное антитело, сконструированное посредством обмена цепей (SEEDbody) (EMD Serono) и Biclonic (Merus).

[0138] В рамках стратегии «выступ во впадину» (см., например, международную публикацию № WO 2006/028936) выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами СН3 в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов СН3, способствуя образованию гетеродимера. Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После совместной экспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с «впадиной» и тяжелой цепи с «выступом» образуется гетеродимер. Примерами пар замен в СН3, образующих выступ и впадину, являются следующие (указаны как модифицированное положение в первом домене СН3 первой тяжелой цепи / модифицированное положение во втором домене СН3 второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

[0139] Технология CrossMAb, в дополнение к использованию стратегии «выступ во впадину» для промотирования обмена Fab-плечами, использует замену домена СН1/CL в одной половине плеча, чтобы гарантировать правильное спаривание легкой цепи полученного биспецифического антитела (см., например, патент США № 8,242,247).

[0140] Для получения полноразмерных биспецифических антител по изобретению могут применяться другие стратегии перенаправления посредством обмена переменного или константного или обоих доменов между тяжелой цепью и легкой цепью или внутри тяжелой цепи в биспецифических антителах (либо в одном, либо в

обоих плечах). Такие обмены включают в себя, например, обмены VH-CH1 с VL-CL, VH с VL, CH3 с CL и CH3 с CH1, как описано в патентных публикациях №№ WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 и WO2009/080252.

[0141] Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности CH3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности CH3, как описано в патентной публикации США № US2010/0015133; патентной публикации США № US2009/0182127; патентной публикации США № US2010/028637 или патентной публикации США № US2011/0123532. В других стратегиях гетеродимеризацию можно стимулировать путем следующих замен (экспрессируемых в виде модифицированных положений в первом домене CH3 первой тяжелой цепи / модифицированного положения во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): 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 или T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в патентной публикации США № US2012/0149876 или патентной публикации США № US2013/0195849.

[0142] Для получения биспецифических антител по изобретению можно использовать технологию SEEDbody. Для стимуляции гетеродимеризации антитела SEEDbody в своих константных доменах имеют замену выбранных остатков IgG остатками IgA, как описано в патенте США № US20070287170.

[0143] Как правило, мутации получают на уровне ДНК в молекуле, такой как константный домен антитела, с помощью стандартных способов.

Введение

[0144] Антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело) и/или дополнительный терапевтический (например, химиотерапевтический) препарат может быть введен в фармацевтической композиции или композициях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0145] Способом введения может быть любой приемлемый путь доставки антитела (например, биспецифического антитела) субъекту, такой как парентеральное введение, например внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное или

подкожное, легочное, чресслизистое (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное введение), с использованием такой лекарственной формы, как таблетки, капсулы, растворы, порошки, гели, гранулы; и введение антитела, содержащегося в шприце, имплантированном устройстве, осмотическом насосе, картридже, микронасосе; или же с помощью других средств, которые хорошо известны в данной области и очевидны для квалифицированного специалиста. Введение в конкретный участок может быть достигнуто, например, внутриопухолевой, внутритолстокишечной, внутрибрюшной, внутрижелудочной, внутриполостной, внутритазовой, внутрибрюшинной, внутриректальной, внутригрудной, внутрисосудистой, внутриочаговой, ректальной, трансбуккальной, подъязычной, внутриносовой или чрескожной доставкой.

[0146] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело), вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительный терапевтический (например, химиотерапевтический) агент вводят посредством внутривенной инфузии.

[0147] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело), вводят посредством подкожной инъекции.

[0148] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят в дозе от около 140 мг до около 1750 мг, например от около 700 мг до около 1400 мг, от около 700 мг до около 1050 мг или от около 1050 мг до около 1400 мг.

[0149] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) вводят в дозе, составляющей около: 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000, 1010, 1020, 1030, 1040, 1050, 1060, 1070, 1080, 1090, 1100, 1110, 1120, 1130, 1140, 1150, 1160, 1170, 1180, 1190, 1200, 1210, 1220, 1230, 1240, 1250, 1260, 1270, 1280, 1290, 1300, 1310, 1320, 1330, 1340, 1350, 1360, 1370, 1380, 1390, 1400, 1410, 1420, 1430, 1440, 1450, 1460, 1470, 1480, 1490, 1500, 1510, 1520, 1530, 1540, 1550, 1560, 1570, 1580, 1590, 1600, 1610, 1620, 1630, 1640, 1650, 1660, 1670, 1680, 1690, 1700, 1710, 1720, 1730, 1740,

1750, 1760, 1770, 1780, 1790, 1800, 1810, 1820, 1830, 1840, 1850, 1860, 1870, 1880, 1890, 1900, 1910, 1920, 1930, 1940, 1950, 1960, 1970, 1980, 1990 или 2000 мг.

- [0150]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1050 мг. В определенных вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1400 мг. В конкретных вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг.
- [0151]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 350 мг.
- [0152]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 750 мг.
- 10 **[0153]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 800 мг.
- [0154]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 850 мг.
- [0155]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 900 мг.
- [0156]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 950 мг.
- [0157]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 15 1000 мг.
- [0158]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1100 мг.
- [0159]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1150 мг.
- 20 **[0160]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1200 мг.
- [0161]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1250 мг.
- [0162]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 25 1300 мг.
- [0163]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1350 мг.
- [0164]** В определенных вариантах реализации антитело вводят в дозе 1050 мг при массе тела < 80 кг и 1400 мг при массе тела ≥ 80 кг.
- 30 **[0165]** В конкретных вариантах осуществления антитело вводят в дозе 700 мг при массе тела < 80 кг и 1050 мг при массе тела ≥ 80 кг.
- [0166]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят два раза в неделю.
- [0167]** В определенных вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю.

- [0168] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в две недели.
- [0169] В определенных вариантах осуществления антитело вводят один раз в три недели.
- 5 [0170] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в четыре недели.
- [0171] В определенных вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю или один раз в две недели. В конкретных вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.
- 10 [0172] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в течение 28-дневного цикла.
- [0173] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела (МТ) < 80 кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 700 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов. В других вариантах осуществления субъект имеет массу тела < 80 кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 1050 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4
- 15 недель и впоследствии в дни 1 и 15 (28-дневный цикл). В других вариантах осуществления субъекту вводят в/в инфузию амивантамаба в дозе 1050 или 700 мг, если МТ < 80 кг, либо 1400 или 1050 мг, если МТ ≥ 80 кг, в дни -1, -2, 8 и 22 цикла 1 и вместе с химиотерапией FOLFOX6 (например, химиотерапией mFOLFOX6, соответствующей стандарту лечения) в дни 1 и 15 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2 (каждый
- 20 цикл составляет 28 дней). В других вариантах осуществления субъекту вводят в/в инфузию амивантамаба вместе с химиотерапией FOLFIRI в дни -1, -2 и 8 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2.
- [0174] В определенных вариантах осуществления субъект имеет массу тела (МТ) ≥ 80 кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 1050 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов. В других вариантах осуществления субъект имеет массу тела ≥ 80 кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 1400 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов. В других
- 30

вариантах осуществления субъекту вводят в/в инфузию амивантамаба в дозе 1050 или 700 мг, если МТ < 80 кг, либо 1400 или 1050 мг, если МТ ≥ 80 кг, в дни -1, -2, 8 и 22 цикла 1 и вместе с химиотерапией FOLFOX6 (например, химиотерапией mFOLFOX6, соответствующей стандарту лечения) в дни 1 и 15 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2 (каждый цикл составляет 28 дней). В других вариантах осуществления субъекту вводят в/в инфузию амивантамаба вместе с химиотерапией FOLFIRI в дни -1, -2 и 8 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2.

[0175] Фармацевтические композиции, содержащие дозу 1400 мг, 1050 мг и 700 мг антитела к EGFR/c-Met, могут быть введены в общих объемах около 28 мл, 21 мл и 14 мл соответственно с помощью раствора 350 мг/7 мл (50 мг/мл) в вials с однократной дозой.

[0176] Дополнительную информацию о амивантамабе можно найти, например, в листке-вкладыше для RYBREVANT[®] (amivantamab-vmjw) (www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf), который включен в настоящий документ путем ссылки.

[0177] Дополнительную информацию о применении амивантамаба у пациентов можно найти, например, в Park K. et al., Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3391-3402; Vyse S, Huang PH. Amivantamab for the treatment of EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2021 Dec 16; и Cho BC et al., MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. Future Oncol. 2021 Dec 16; которые включены в настоящий документ путем ссылки.

[0178] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в качестве монотерапии.

Дополнительные терапевтические агенты

[0179] В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических препаратов содержат фолиниевую кислоту (лейковорин, FOL), фторурацил (5-FU, F) и оксалиплатин (элоксатин, OX). FOLFOX, например FOLFOX6, например mFOLFOX6, схема химиотерапии для лечения колоректального рака, известна специалистам в данной области. Дополнительную информацию о FOLFOX можно найти, например, в de Gramont *et al.*, J Clin Oncol. 18(16):2938-47 (2000),

Tournigand *et al.*, J Clin Oncol. 22(2):229-37 (2004), Goldberg *et al.*, J Clin Oncol. 22(1):23-30 (2004), Tsai *et al.*, Springerplus. 5(1):1318 (2016), Neugut *et al.*, Clin Colorectal Cancer 18(2):133-40 (2019) и Sobrero *et al.*, Journal of Clinical Oncology 36(15):1478-85 (2018), которые включены в настоящий документ путем ссылки.

5 **[0180]** В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических препаратов содержат фолиниевую кислоту (лейковорин, FOL), фторурацил (5-FU, F) и иринотекан (Camptosar, IRI). FOLFIRI, схема химиотерапии для

лечения колоректального рака, известна специалистам в данной области. Дополнительную информацию о FOLFIRI можно найти, например, в Tournigand *et al.*, J Clin Oncol. 22(2):229-37 (2004), Kamnerdsupaphon *et al.*, J Med Assoc Thai. 90(10):2121-7 (2007), Kirstein *et al.*, Oncologist 19(11):1156-68 (2014), Chen *et al.*, Medicine (Baltimore) 95(46):e5221 (2016), которые включены в настоящий документ путем ссылки.

[0181] В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических агентов. Не имеющие ограничительного характера примеры одного или более дополнительных терапевтических агентов включают Т-клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR) (CAR-Т-клетку), натуральную киллерную клетку, экспрессирующую CAR (клетку CAR-NK), макрофаг, экспрессирующий CAR (клетку CAR-M), химиотерапевтический препарат, ингибитор иммунных контрольных точек, Т-клеточный перенаправляющий агент, лучевую терапию, хирургическое вмешательство и лекарственное средство стандартной терапии. В определенных вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную противораковую терапию, ингибитор киназы или их комбинацию.

20 **[0182]** В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой одну или более противораковых терапий. В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более химиотерапевтических препаратов.

[0183] Неисчерпывающий список химиотерапевтических препаратов, рассматриваемых для применения в видах комбинированной терапии, включает анастрозол (Arimidex[®]), бикалутамид (Casodex[®]), блеомицина сульфат (Blenoxane[®]), бусульфан (Myleran[®]), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran[®]), 6-меркаптопурин (Purinethol[®]), метотрексат (Folex[®]), митоксантрон (Novantrone[®]), милотарг, паклитаксел (Taxol[®]), феникс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с

кармустиновым имплантатом (Gliadel[®]), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine[®]), липосомальную инъекцию даунорубицина цитарата (DaunoXome[®]), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere[®]), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin[®], Rubex[®]), этопозид (Vepesid[®]), инъекцию бусульфана (Busulfex[®]), капецитабин (Xeloda[®]), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеозид-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin[®]), кармустин (BiCNU[®]), хлорамбуцил (Leukeran[®]), цисплатин (Platinol[®]), кладрибин (Leustatin[®]), циклофосфамид (Cytoxan[®] или Neosar[®]), цитарабин, цитозин-арабинозид (Cytosar-U[®]), липосомальную инъекцию цитарабина (DepoCyt[®]), дакарбазин (DTIC-Dome[®]), флударабина фосфат (Fludara[®]), 5-фторурацил (Adrucil[®], Efudex[®]), флутамид (Eulexin[®]), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидеозид), гидроксимочевину (Hydrea[®]), идарубицин (Idamycin[®]), ифосфамид (IFEX[®]), иринотекан (Camptosar[®]), L-аспарагиназу (ELSPAR[®]), тамоксифена цитрат (Nolvadex[®]), тенипозид (Vumon[®]), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone[®]), топотекана гидрохлорид для инъекций (Hycamptin[®]), винбластин (Velban[®]), винкристин (Oncovin[®]) и винорелбин (Navelbine[®]).

[0184] Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены: урациловый иприт (Aminouracil Mustard[®], Chlorethaminacil[®], Haemanthamine[®], Nordopan[®], Uracil Nitrogen Mustard[®], Uracillost[®], Uracilmostaza[®], Uramustin[®], Uramustine[®]), хлорметин (Mustargen[®]), циклофосфамид (Cytoxan[®], Neosar[®], Clafen[®], Endoxan[®], Procytox[®], Revimmune[™]), ифосфамид (Mitoxana[®]), мельфалан (Alkeran[®]), хлорамбуцил (Leukeran[®]), пипоброман (Amedel[®], Vercyte[®]), триэтиленмеламин (Hemel[®], Hexylen[®], Hexastat[®]), Demethyldopan[®], Desmethyldopan[®], триэтилтиофосфорамин, темозолоимид (Temodar[®]), тиотепу (Thioplex[®]), бусульфан (Busilvex[®], Myleran[®]), кармустин (BiCNU[®]), ломустин (CeeNU[®]), стрептозоцин (Zanosar[®]) и дакарбазин (DTIC-Dome[®]). Дополнительный пример алкилирующих агентов включает, без ограничения, оксалиплатин (Eloxatin[®]); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фениламиноый иприт, Alkeran[®]); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexylen[®]); кармустин (BiCNU[®]); бендамустин (Treanda[®]); бусульфан (Busulfex[®] и Myleran[®]); карбоплатин (Paraplatin[®]); темозолоимид (Темодар[®] и Temodal[®]); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen[®]); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU[®]); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol[®] и Platinol[®]-AQ); хлорамбуцил (Leukeran[®]); циклофосфамид (Cytoxan[®] и Neosar[®]); дакарбазин (также известный как

DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome[®]); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexylen[®]); ифосфамид (Ifex[®]) преднимустин; прокарбазин (Matulane[®]); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамину гидрохлорид, Mustargen[®]); стрептозоцин (Zanosar[®]); тиотепа (также известная как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, Thioplex[®]); циклофосфамид (Endoxan[®], Cytoxan[®], Neosar[®], Procytox[®], Revimmune[®]); и бендамустин HCl (Treanda[®]).

[0185] В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов включают ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы включает ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор c-Met. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER2. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER3. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор VEGFR. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор AXL.

[0186] В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы включает эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотитиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой gefитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой лапатиниб. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой вандетаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой афатиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой осимертиниб. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой лазертиниб. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой позитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой криотитиниб. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы

представляет собой кабозантиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой капматиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой акситиниб. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ленватиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой нинтеданиб. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой регорафениб. В определенных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой пазопаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сорафениб. В конкретных вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сунитиниб.

[0187] В определенных вариантах осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позиотиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

[0188] Противораковые терапии, которые могут быть применены в комбинации с антителом к EGFR/c-Met (например, биспецифическим антителом) в способах настоящего описания, включают любое одно или более из химиотерапевтических лекарственных средств или других противораковых терапевтических средств, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические препараты представляют собой химические соединения, используемые в лечении онкологического заболевания, и включают ингибиторы роста или другие цитотоксические агенты, и включают алкилирующие средства, антиметаболические средства, ингибиторы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы роста сосудов и т. п. Примеры химиотерапевтических препаратов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN[®]); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилолмеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин,

мехлорэтамина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пурумицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK[®]; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представителей семейства таксоидов или таксанов, таких как паклитаксел (TAXOL[®]), доцетаксел (TAXOTERE[®]) и их аналоги; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR[®]), сунитиниб (SUTENT[®]), пазопаниб

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

[0189] В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело) и один или более дополнительных терапевтических агентов (например, химиотерапевтических препаратов) вводят одновременно. В других вариантах осуществления антитело и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят по отдельности (например, последовательно).

[0190] В отношении комбинированных терапий один или более противораковых средств можно вводить с помощью рекомендуемых доз и дозировок противоракового средства.

Субъекты

[0191] Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. Выражения «пациент, нуждающийся в» или «субъект, нуждающийся в» относятся к субъекту-млекопитающему, предпочтительно человеку, у которого диагностировано или имеется подозрение на заболевание, которому будет введено или было введено биспецифическое антитело к EGFR и к MET в соответствии со способом настоящего изобретения. «Пациент, нуждающийся в» или «субъект, нуждающийся в» включает в себя тех субъектов, у которых уже отмечаются нежелательные физиологические изменения или заболевание, а также субъектов, склонных к физиологическим изменениям или заболеванию.

[0192] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или более, например от 18 до менее 40 лет, от 18 до менее 45 лет, от 18 до менее 50 лет, от 18 до менее 55 лет, от 18 до менее 60 лет, от 18 до менее 65 лет, от 18 до менее 70 лет, от 18 до менее 75 лет, от 40 до менее 75 лет, от 45 до менее 75 лет, от 50 до менее 75 лет, от 55 до менее 75 лет, от 60 до менее 75 лет, от 65 до менее 75 лет, от 60 до менее 75 лет, 40 лет или более, 45 лет или более, 50 лет или более, 55 лет или более, 60 лет или более, 65 лет или более, 70 лет или более или 75 лет или более.

[0193] В некоторых вариантах осуществления субъект является ребенком. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или менее, например возраст 0–18 лет, возраст 0–12 лет, возраст 0–16 лет, возраст 0–17 лет, возраст 2–12 лет, возраст 2–16 лет, возраст 2–17 лет, возраст 2–18 лет, возраст 3–12 лет, возраст 3–16 лет, возраст 3–17 лет, возраст 3–18 лет, возраст 4–12 лет, возраст 4–16 лет, возраст 4–17 лет, возраст 4–18 лет, возраст 6–12 лет, возраст 6–16 лет, возраст 6–17 лет, возраст 6–18 лет, возраст 9–12 лет, возраст 9–16 лет, возраст 9–17 лет, возраст 9–18 лет, возраст 12–16 лет, возраст 12–17 лет или возраст 12–18 лет.

[0194] В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован КРР (например, мКРР) в течение по меньшей мере около 1 месяца, например по меньшей мере около: 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 18 месяцев, 2 лет, 30 месяцев, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет или 10 лет. В конкретных вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован КРР (например, мКРР). В некоторых вариантах осуществления КРР представляет собой аденокарциному.

[0195] В определенных вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение.

[0196] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал одну или более противораковых терапий. В определенных вариантах осуществления одна или более предшествующих противораковых терапий включают один или более химиотерапевтических препаратов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противораковые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию. В конкретных вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.

[0197] В некоторых вариантах осуществления субъект резистентно или приобрел резистентность к ингибитору EGFR. Примерами ингибиторов EGFR, к которым рак

может приобрести резистентность, являются антитела к EGFR цетуксимаб (ERBITUX[®]), пантинумаб (VECTIBIX[®]), матузумаб, нимотузумаб, низкомолекулярные ингибиторы EGFR эрлотиниб (TARCEVA[®]), gefитиниб (IRESSA[®]), ЕКВ-569 (пелитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR), пан-ErbB и другие ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, лапатиниб (ингибитор EGFR и HER2), пелитиниб (ингибитор EGFR и HER2), вандетаниб (ZD6474, ZACTIMA[™], EGFR, ингибитор тирозинкиназы VEGFR2 и RET), PF00299804 (дакомитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), CI-1033 (необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-erbB), афатиниб (BIBW2992, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), AV-412 (двойной ингибитор EGFR и ErbB2), EXEL-7647 (ингибитор EGFR, ErbB2, GEVGR и EphB4), CO-1686 (необратимый мутант-селективный ингибитор тирозинкиназы EGFR), AZD9291 (необратимый мутант-селективный ингибитор EGFR) и НКI-272 (нератиниб, необратимый ингибитор EGFR/ErbB2). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал терапии антителом к EGFR.

[0198] Для определения того, имеет ли субъект резистентность, приобретенную резистентность или предрасположенность к приобретению резистентности к противораковой терапии, можно использовать различные качественные и/или количественные способы. Симптомы, которые могут быть связаны с резистентностью к противораковой терапии, включают ухудшение или отсутствие улучшения состояния здоровья пациента, увеличение размера опухоли, прекращение или замедление торможения роста опухоли и/или распространение раковых клеток в организме из одного места к другим органам, тканям или клеткам. Показателем того, что у субъекта развилась резистентность или имеется предрасположенность к развитию резистентности к противораковой терапии, также может быть повторное появление или ухудшение различных симптомов, связанных с онкологическим заболеванием, таких как анорексия, когнитивные расстройства, депрессия, диспноэ, утомляемость, гормональные нарушения, нейтропения, боль, периферическая нейропатия и половая дисфункция. Симптомы, связанные с онкологическим заболеванием, могут варьироваться в зависимости от типа онкологического заболевания. Например, симптомы, связанные с раком шейки матки, могут включать аномальное кровотечение, атипичные обильные влагалищные выделения, тазовую боль, не связанную с нормальным менструальным циклом, боль в мочевом пузыре или боль при мочеиспускании, кровотечение в период между регулярными менструальными

периодами, боль после полового акта, вагинального душа или обследования тазовых органов. Симптомы, связанные с раком легкого, могут включать устойчивый кашель, откашливание крови, нехватку дыхания, дыхание с присвистом и болью в груди, потерю аппетита, ненамеренную потерю массы тела и утомляемость. Симптомы рака печени могут включать потерю аппетита и веса, боль в животе, особенно в верхней правой части живота, которая может отдавать в спину и плечо, тошноту и рвоту, общую слабость и утомляемость, увеличение печени, вздутие живота (асцит) и желтую окраску кожи и белков глаз (желтуха). Специалист-онколог может легко идентифицировать симптомы, связанные с конкретным типом рака.

10 **[0199]** Примерами ингибиторов оси PD-(L)1 являются антитела, связывающиеся с PD-1, такие как ниволумаб (OPDIVO[®]), пембролизумаб (KEYTRUDA[®]), синтилимаб, цемипликамаб (LIBTAYO[®]), триполимаб, тиснолизумаб, спартализумаб, камрелизумаб, достралимаб, генолимзумаб или цетрелимаб, или антитела, связывающиеся с PD-L1, такие как антитела к PD-L1, например, энвафолимаб, атезолизумаб (TECENTRIQ[®]), дурвалумаб (IMFINZI[®]) и авелумаб (BAVENCIO[®]).

15 **[0200]** Антитела можно приобрести через уполномоченного дистрибьютора или аптеки. Структуры аминокислотных последовательностей малых молекул можно найти в документах USAN и/или INN из реестра CAS.

20 **[0201]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR или c-Met.

25 **[0202]** Примеры активирующих мутаций гена c-Met включают точечные мутации, мутации в виде делеции, вставочные мутации, инверсии или амплификации генов, которые приводят к увеличению по меньшей мере одной биологической активности белка c-Met, такой как повышенная тирозинкиназная активность, образование гомодимеров и гетеродимеров рецепторов, усиленное связывание с лигандом и т. д. Мутации могут быть расположены в любой части гена c-Met или регуляторных участках, связанных с геном, например мутации в киназном домене c-Met. Примеры активирующих c-Met мутаций представляют собой мутации по положениям остатков N375, V13, V923, R175, V136, L229, S323, R988, S1058/T1010 и E168. Способы обнаружения мутаций или амплификаций генов EGFR и c-Met хорошо известны.

30 **[0203]** В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется наличием *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* дикого типа. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется наличием *EGFR* дикого типа.

Диагноз

[0204] Определенные варианты осуществления настоящего описания касаются определения наличия мутаций в гене KRAS, NRAS, BRAF или EGFR. В данной области известны способы обнаружения мутаций, включая ПЦР с последующим секвенированием нуклеиновых кислот, флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH), сравнительной геномной гибридизацией (CGH) или секвенированием нового поколения (NGS). В некоторых вариантах осуществления мутации обнаруживаются секвенированием ДНК, например секвенированием нового поколения (NGS), с использованием пробы опухолевой ткани или свободно циркулирующей ДНК, выделенной из плазмы.

[0205] В некоторых вариантах осуществления способ включает этапы, на которых:

- a) получают биологическую пробу субъекта;
- b) определяют наличие или отсутствие мутации в гене KRAS, NRAS, BRAF или EGFR в образце;
- c) вводят или обеспечивают введение антитела к EGFR/c-Met субъекту, у которого определено наличие гена KRAS, NRAS, BRAF или EGFR дикого типа.

[0206] В некоторых вариантах осуществления изобретения биологический образец представляет собой образец крови. В конкретных вариантах осуществления биологический образец представляет собой биопсию опухолевой ткани.

[0207] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, имеющего ген KRAS, NRAS, BRAF или EGFR дикого типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, при этом первый домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6; а второй домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

[0208] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРР у субъекта, имеющего ген KRAS, NRAS, BRAF или EGFR дикого типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит

первый домен, который специфически связывается с EGFR, и второй домен, который специфически связывается с c-Met, при этом первый домен содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

5 **[0209]** В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРП у субъекта, имеющего ген KRAS, NRAS, BRAF или EGFR дикого типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 10 20.

[0210] В другом аспекте в описании предложен способ лечения мКРП у субъекта, имеющего ген KRAS, NRAS, BRAF или EGFR дикого типа, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет 15 собой амивантамаб.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Способ лечения колоректального рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий ведение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met). 20
2. Способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит:
 - a) первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2, HCDR3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными 25 последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и
 - b) второй домен, который специфически связывается с c-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.
- 30 3. Способ по варианту осуществления 2, в котором первый домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1–3, в котором антитело относится к изотипу IgG1.
5. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, в котором антитело содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1–5, в котором антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело.
7. Способ по варианту осуществления 6, в котором биспецифическое антитело представляет собой амивантамаб.
8. Способ по любому из вариантов осуществления 1–7, в котором антитело содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%.
9. Способ по любому из вариантов осуществления 1–8, в котором антитело вводят в дозе от около 700 мг до около 1400 мг.
10. Способ по варианту осуществления 9, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг.
11. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 1400 мг.
12. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 1050 мг.
13. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 1–13, в котором антитело вводят один раз в неделю или один раз в две недели.
15. Способ по варианту осуществления 14, в котором антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.
16. Способ по любому из вариантов осуществления 1–15, в котором антитело вводят 28-дневными циклами.
17. Способ по любому из вариантов осуществления 1–16, в котором антитело вводят в качестве монотерапии.
18. Способ по любому из вариантов осуществления 1–16, дополнительно включающий введение субъекту одного или более химиотерапевтических препаратов.

19. Способ по варианту осуществления 18, в котором один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFOX, причем FOLFOX содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и оксалиплатин.
20. Способ по варианту осуществления 18, в котором один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFIRI, причем FOLFIRI содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и иринотекан.
21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак (мКРР).
22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, в котором субъект характеризуется наличием *KRAS*, *NRAS* или *BRAF* дикого типа.
23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором у субъекта диагностирован левосторонний мКРР.
24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором у субъекта диагностирован правосторонний мКРР.
25. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, в котором субъект ранее не получал терапию антителом к EGFR.
26. Способ по любому из вариантов осуществления 1–24, в котором субъект ранее получал терапию антителом к EGFR.
27. Способ по любому из вариантов осуществления 1–25, в котором субъект ранее не получал лечения.
28. Способ по любому из вариантов осуществления 1–26, в котором у субъекта наблюдается рецидив заболевания или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.
29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором возраст субъекта составляет 18 лет или более.

Пример 1. Амивантамаб у пациентов с распространенным или метастатическим колоректальным раком

- [0211] Это открытое многоцентровое исследование фазы 1b/2 амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). В части 1 «Подтверждение дозы» будет проведена оценка безопасности и подтверждена рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) амивантамаба либо в виде монотерапии, либо в виде рекомендуемой комбинированной дозы фазы 2

(RP2CD) в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI. В части 2 «Фаза терапии достигнутой дозой» будет оценена предварительная противоопухолевая активность амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI в соответствующих популяциях. Подробности исследования описаны в таблице 1 и на ФИГ. 1.

5 Таблица 1. Амивантамаб у пациентов с распространенным или метастатическим колоректальным раком

Номер протокола	61186372GIC2002
Название протокола	Открытое исследование фазы 1b/2 монотерапии амивантамабом и в комбинации с химиотерапией у пациентов с распространенным или метастатическим колоректальным раком.
Синописис	<p>Это открытое многоцентровое исследование фазы 1b/2 амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). В части 1 «Подтверждение дозы» будет проведена оценка безопасности и подтверждена рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) амивантамаба либо в виде монотерапии, либо в виде рекомендуемой комбинированной дозы фазы 2 (RP2CD) в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI. В части 2 «Фаза терапии достигнутой дозой» будет оценена предварительная противоопухолевая активность амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI в соответствующих популяциях.</p> <p>Амивантамаб (также известный как Rybrevant[®] или JNJ-61186372) представляет собой полностью человеческое биспецифическое антитело (Ab) на основе иммуноглобулина (Ig) G1, направленное против рецепторов EGF и MET, с признаками доклинической активности против опухолей НМРЛ с активацией мутаций EGFR, супрессорных мутаций T790M и C797S резистентности EGFR, сверхэкспрессированного EGFR дикого типа, а также с активацией пути MET.</p>
Цели	<p>Часть 1. Подтверждение дозы: основная цель состоит в том, чтобы охарактеризовать безопасность и переносимость амивантамаба в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией у страдающих мКРР участников и охарактеризовать RP2D амивантамаба при применении в комбинации с химиотерапией.</p> <p>Часть 2. Фаза терапии достигнутой дозой: основной целью является исследование предварительной противоопухолевой активности амивантамаба в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией у участников с мКРР.</p> <p>Одной из дополнительных целей исследования является оценка дополнительных показателей благоприятного</p>

	<p>клинического эффекта у пациентов с использованием монотерапии амивантамабом или амивантамабом в комбинации с химиотерапией.</p>
<p>Обзор дизайна исследования</p>	<p>Это открытое многоцентровое исследование фазы 1/2 амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией у пациентов с мКРР.</p> <p>Участники исследования должны иметь ранее диагностированную гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную или метастатическую аденокарциному толстой или прямой кишки.</p> <p>Часть 1. Когорты подтверждения дозы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты монотерапии амивантамабом: участник должен иметь ранее выявленное наличие KRAS, NRAS, BRAF дикого типа и либо прогрессирование заболевания после предшествующей стандартной терапии метастатического заболевания, либо быть непригодным для всех других доступных в настоящее время вариантов терапии. Участник, который отказался от всех других доступных в настоящее время вариантов терапии, может отвечать критериям участия (за исключением участников из Франции), но это должно быть задокументировано в протоколах исследования. ● Часть 1. Когорты комбинированной химиотерапии: участник должен иметь ранее выявленное наличие KRAS, NRAS, BRAF дикого типа, подходить для лечения либо FOLFOX, либо FOLFIRI в соответствии со стандартной терапией и быть готовым получать дополнительную исследуемую терапию амивантамабом. <p>Часть 2. Когорты фазы терапии достигнутой дозой</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Монотерапия амивантамабом: участник должен был получить две или три предшествующие линии системной терапии для лечения в условиях метастазирования. <ul style="list-style-type: none"> - Когорта А: участник должен быть с диагностированным левосторонним мКРР, характеризующимся ранее выявленным наличием KRAS, NRAS, BRAF дикого типа, и ранее не получавшим терапии антителом к EGFR. - Когорта В: участник должен быть с диагностированным левосторонним мКРР, характеризующимся ранее выявленным наличием KRAS, NRAS, BRAF дикого типа, и ранее получавшим терапию антителом к EGFR. - Когорта С: у участника должно быть правостороннее заболевание. ● Амивантамаб + FOLFOX/FOLFIRI: участник должен был получить одну предшествующую линию системной терапии для лечения в условиях

	<p>метастазирования.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Когорта D: участник должен быть с диагностированным левосторонним мКРР, характеризующимся ранее выявленным наличием <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>BRAF</i> дикого типа, ранее не получавшим терапии антителом к EGFR и потенциально пригодным для приема FOLFOX. - Когорта E: участник должен быть с диагностированным левосторонним мКРР, характеризующимся ранее выявленным наличием <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>BRAF</i> дикого типа, ранее не получавшим терапии антителом к EGFR и потенциально пригодным для приема FOLFIRI. <p>Схема исследования (см. ФИГ. 1)</p> <p>Введение амивантамаба: для введения амивантамаба обоим когортам части 1 (монотерапия и комбинация с химиотерапией) будут использованы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● уровень дозы 1 (DL1): начальная доза 1050 мг для массы тела < 80 кг и 1400 мг для массы тела ≥ 80 кг. ● уровень дозы 2 (DL2): доза амивантамаба может быть постепенно снижена до 700 мг для массы тела < 80 кг и 1050 мг для массы тела ≥ 80 кг, если DL1 не признают переносимой. <p>Амивантамаб будут вводить один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.</p> <p>Предполагаемый набор субъектов</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Часть 1. Подтверждение дозы: в когорты DL1 и DL2 для монотерапии амивантамабом и комбинации амивантамаба с химиотерапией планируется набрать приблизительно 6–12 участников. ● Часть 2. Фаза терапии достигнутой дозой: в когорту А, когорту В, когорту С, когорту D и когорту E предполагается набрать приблизительно 40–100 участников
<p>Периоды исследования</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Период скрининга: 28 дней ● Период лечения: начинается в день 1 цикла 1 (C1D1) и будет продолжаться в виде 28-дневных циклов до визита по окончании лечения (примерно через 30 дней после прекращения исследуемого лечения). ● Период последующего наблюдения после окончания лечения: только для участников части 2 «Фаза терапии достигнутой дозой».
<p>Основные критерии включения в исследование</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Участник должен быть в возрасте ≥ 18 лет. 2. Участник должен иметь ранее диагностированную гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную или метастатическую аденокарциному толстой или прямой кишки. 3. Участники каждой когорты должны соответствовать основным требованиям, изложенным выше в разделе «Обзор дизайна исследования», к характеристикам

	<p>заболевания и предшествующему лечению.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Для части 1: у участника должно быть поддающееся оценке заболевание. 5. Для части 2: у участника должны быть измеряемые проявления заболевания в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST) вер. 1.1. 6. Показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равный 0 или 1. 7. Участник должен иметь адекватные функции органов и костного мозга, без переливания эритроцитов или переливания тромбоцитов в анамнезе в течение 7 до даты лабораторного анализа. 8. Участник должен иметь опухолевое поражение, поддающееся биопсии, и дать согласие на обязательные биопсии, определенные протоколом.
<p>Основные критерии исключения из исследования</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Участник с известной сверхэкспрессией HER2. 2. Участник с выявленной путем централизованного тестирования цДНК при скрининге мутацией во внеклеточном домене KRAS, NRAS, BRAF или EGFR. 3. Пациенты с неконтролируемым заболеванием. 4. Участник ранее получал химиотерапию, нацеленную противораковую терапию, иммунотерапию или лечение исследуемым противораковым агентом в пределах 2 недель или 4 периодов полувыведения, в зависимости от того, что оказывает более продолжительное воздействие, или получал лучевую терапию в течение 4 недель до первого введения исследуемого лечения. Для агентов с продолжительными периодами полувыведения максимальное требуемое время с момента последней дозы составляет 28 дней. Только участники когорты В: с момента последней дозы терапии антителом к EGFR до включения в данное исследование должно пройти по меньшей мере 3 месяца. 5. Участники с симптоматическими метастазами в головной мозг. 6. Участник имеет активную злокачественную опухоль, отличную от исследуемого заболевания. 7. Участник имеет в анамнезе клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание. 8. У участника имеются известные аллергические реакции, гиперчувствительность или непереносимость эксципиентов амивантамаба или противопоказания к применению FOLFOX (применимо только к участникам, получающим FOLFOX) или FOLFIRI (применимо только к участникам, получающим FOLFIRI). 9. Участник имеет при скрининге: <ol style="list-style-type: none"> a. положительный результата анализа на поверхностный антиген гепатита В (вируса

	<p>гепатита В [ВГВ]) (HBsAg);</p> <p>b. положительный результат анализа на антитело к гепатиту С (анти-ВГС [вирус гепатита С]);</p> <p>c. другие клинически активные инфекционные или неинфекционные заболевания печени.</p> <p>10. Известно, что у участника положительный результат анализа на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).</p>
Ключевые показатели исследования	<p>Эффективность: оценки заболевания в соответствии с RECIST 1.1.</p> <p>Безопасность: нежелательные явления согласно СТСАЕ ver. 5.0, клинические лабораторные оценки безопасности, показатели жизненно-важных функций организма.</p> <p>ФК: концентрации амивантамаба в сыворотке.</p> <p>Иммуногенность: антитела к амивантамабу.</p>
Оценка ФК и иммуногенности	<ul style="list-style-type: none"> ● Фармакокинетические образцы будут брать у всех субъектов, включенных в данное исследование (образцы до и после каждой дозы амивантамаба). Однако для первых 10 субъектов из когорты монотерапии амивантамабом и для первых 10 субъектов из когорты комбинации амивантамаб + химиотерапия требуется интенсивный сбор образцов для ФК. ● Требуемые образцы (интенсивная ФК) <ul style="list-style-type: none"> ○ C1: D1, D2, D4, D8, D11, D15, D22 ○ C2: D1, D2, D4, D8, D11, D15; ○ C3: D1, D15 ○ C4: D1, D2, D4, D8, D11, D15 ○ C7, C10, C13: D1, D15 ○ Впоследствии каждые 12 циклов после C13 (т. е. C25, C37 и т. д.) ○ Завершение лечения ○ Последующее наблюдение после лечения: только первое посещение

Пример 2. Монотерапия амивантамабом в дополнение к стандартной химиотерапии у участников с распространенным или метастатическим колоректальным раком

- 5 [0212] Это открытое многоцентровое исследование фазы 1b/2 амивантамаба в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), как описано в таблице 2.

Таблица 2. Монотерапия амивантамабом и в дополнение к стандартной химиотерапии у участников с распространенным или метастатическим колоректальным раком

Идентификатор исследования	CR109215 2021-006629-23 61186372GIC2002
Название	Открытое исследование фазы 1b/2 монотерапии амивантамабом и в дополнение к стандартной химиотерапии у участников с распространенным или метастатическим колоректальным раком.
Краткое описание	Целью данного исследования является оценка противоопухолевой активности амивантамаба в качестве монотерапии (когорты А, В и С), определение характеристик безопасности амивантамаба при добавлении к стандартной (SoC) химиотерапии у участников с метастатическим колоректальным раком (мКРР) (когорты Ph2) и оценка рекомендуемой комбинированной дозы фазы 2 (RP2CD) амивантамаба при добавлении к стандартной химиотерапии (когорты Ph1b).
Подробное описание	Колоректальный рак (КРР) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения и третьим по распространенности раком во всем мире. Амивантамаб (также известный как RYBREVANT или JNJ-61186372) представляет собой полностью человеческое биспецифическое антитело (Ab) на основе иммуноглобулина (Ig) G1, направленное против рецепторов эпидермального фактора роста (EGF) и мезенхимально-эпителиального перехода (MET), с признаками доклинической активности против опухолей немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) с активацией мутаций рецептора EGF (EGFR), супрессорных мутаций T790M и C797S резистентности EGFR, сверхэкспрессированного EGFR дикого типа, а также с активацией пути MET. Амивантамаб продемонстрировал активность в отношении НМРЛ, обусловленного как EGFR, так и MET, причем доклинические данные демонстрируют его способность рекрутировать иммунные эффекторные клетки. Хотя в стандартную терапию для пациентов с КРР включены два антитела против EGFR, MET демонстрирует высокую экспрессию или амплификацию в подгруппах КРР и дополнительно играет роль в опосредовании резистентности к анти-EGFR видам лечения. Исследование состоит из периода скрининга продолжительностью до 28 дней, а период лечения начнется в день 1 цикла 1 (C1D1) (для когорт А, В и С) или за два дня до дня -2 цикла 1 (C1D - 2) (для Ph1b-D, Ph1b-E, когорт D и E) с введения исследуемого лечения и продолжится в виде 28-дневных циклов до визита по окончании лечения в период до 30 дней после прекращения исследуемого лечения. Безопасность амивантамаба в качестве монотерапии или в дополнение к стандартной химиотерапии будут оценивать по результатам

	<p>физического осмотра, по критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) для общего состояния (PS), лабораторным анализам, показателям жизненно-важных функций организма, электрокардиограмме, контролю неблагоприятных явлений и применению одновременно принимаемых лекарственных средств. Общая продолжительность этого исследования составит до 4 лет и 1 месяца.</p>
Группы	<p><u>Когорты А, В и С: монотерапия амивантамабом (экспериментальная)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Участникам когорты А (без предшествующей терапии антителом к рецептору эпидермального фактора роста [EGFR]), когорты В (после терапии антителом к EGFR) и когорты С (с терапией антителом к EGFR или без нее) будут вводить внутривенную (в/в) инфузию амивантамаба 1050 миллиграммов (мг), если масса тела (МТ) меньше (<) 80 килограммов (кг), или 1400 мг, если МТ больше или равна (>=) 80 кг, в качестве монотерапии в дни 1 и 15 цикла 2 (28-дневный цикл). <p><u>Когорты Ph1b-D и D: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин (mFOLFOX6) (действующий препарат сравнения)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Участникам, не получавшим анти-EGFR лечения, не получавшим химиотерапию на основе оксалиплатина в условиях метастазирования, будут вводить амивантамаб в/в 1050 или 700 мг (уровень дозы 0 [DL0]), если МТ < 80 кг, либо 1400 или 1050 мг (деэскалация дозы [DL-1]), если МТ >= 80 кг, в дни -1, -2, 8 и 22 цикла 1 и вместе со стандартной химиотерапией mFOLFOX6 SoC в дни 1 и 15 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2 (каждый цикл 28 дней) в когорте подтверждения дозы фазы 1b (когорта Ph1b-D). Участник когорты фазы 2 (когорта D) получит рекомендованную комбинированную дозу фазы 2 (RP2CD) амивантамаба вместе со стандартной химиотерапией mFOLFOX6, определенной в когорте Ph1b-D. <p><u>Когорты Ph1b-E и E: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан (FOLFIRI) (действующий препарат сравнения)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Участникам, которые ранее не получали анти-EGFR лечение, не получали химиотерапию на основе иринотекана в условиях метастазирования, будут вводить в/в инфузию амивантамаба вместе со стандартной

	химиотерапией FOLFIRI в дни -1, -2 и 8 цикла 1 и дни 1 и 15 цикла 2 в Ph1b-E. Для когорты E будут вводить RP2CD, определенную в Ph1b-E.
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> - Пол: все - Не по гендерному признаку - Возрастные ограничения: минимальный возраст: 18 лет; Максимальный возраст: Н/О - Здоровые добровольцы не принимаются - Участник должен иметь ранее диагностированную гистологически или цитологически подтвержденную неоперабельную или метастатическую аденокарциному толстой или прямой кишки - Для когорт подтверждения дозы фазы 1 (когорты Ph1b-D и Ph1b-E): у участника должно быть поддающееся оценке заболевание. Для когорт терапии достигнутой дозой фазы 2 (когорты D и E): у участника должны быть измеряемые проявления заболевания в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST), версия 1.1. При наличии только одного поддающегося измерению поражения его можно использовать для биопсии в рамках скрининга при условии, что исходные сканирования для оценки опухоли выполняются спустя 7 дней или более (> =) после биопсии - Показатель общего состояния участника по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) должен быть 0 или 1 - Участник должен иметь опухолевое поражение, поддающееся биопсии, и дать согласие на обязательную биопсию, определенную протоколом - Женщина-участница с репродуктивным потенциалом должна иметь отрицательный результат теста сыворотки крови на беременность при скрининге и в течение 72 часов после первой дозы исследуемого лечения и должна дать согласие на дальнейшие анализы сыворотки или мочи на беременность во время исследования
Критерии исключения	<ol style="list-style-type: none"> 11. Участник с известной амплификацией тирозинкиназы 2 рецептора Erb-B2 (ERBB2) / человеческого рецептора 2 эпидермального фактора роста (HER-2) на основе результатов местного тестирования 12. Участник с идентифицированной мутацией в вирусном онкогене саркомы крысы Кирстен (KRAS), гомологе вирусного онкогена нейробластомы RAS (NRAS), гомологе вирусного онкогена мышины саркомы v-raf B (BRAF) или внеклеточном домене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или амплификации ERBB2/HER2 путем централизованного тестирования дезоксирибонуклеиновой кислоты циркулирующей опухоли (цодНК) при скрининге

	<p>13. Участник с симптоматическими метастазами в головной мозг</p> <p>14. Наличие в анамнезе или известное наличие лептоменингеального заболевания</p> <p>15. Какое-либо состояние, в связи с которым, по мнению исследователя, участие не будет являться лучшим решением для участника (например, ухудшит благополучие) или которое может препятствовать, ограничивать или искажать указанные в протоколе оценки</p>
<p>Вмешатель- ства</p>	<p><u>Амивантамаб</u> (RYBREVA[®]; JNJ-61186372) (тип: лекарственное средство) Вовлеченные группы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты А, В и С: монотерапия амивантамабом ● Когорты Ph1b-D и D: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин (mFOLFOX6) ● Когорты Ph1b-E и E: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан (FOLFIRI) <p>Амивантамаб будут вводить в виде внутривенной инфузии</p> <p><u>Фторурацил</u> (тип: биологическое средство / вакцина) Вовлеченные группы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты Ph1b-D и D: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин (mFOLFOX6) ● Когорты Ph1b-E и E: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан (FOLFIRI) <p>Фторурацил будут вводить в виде внутривенной инфузии</p> <p><u>Лейковорин</u> (тип: биологическое средство / вакцина) Вовлеченные группы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты Ph1b-D и D: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин (mFOLFOX6) ● Когорты Ph1b-E и E: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан (FOLFIRI) <p>Лейковорин будут вводить в виде внутривенной инфузии</p> <p><u>Оксалиплатин</u> (тип: биологическое средство / вакцина) Вовлеченные группы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты Ph1b-D и D: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин (mFOLFOX6) ● Оксалиплатин будут вводить в виде внутривенной инфузии <p><u>Иринотекан</u> (тип: биологическое средство / вакцина) Вовлеченные группы</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Когорты Ph1b-E и E: амивантамаб + 5-фторурацил, лейковорин и иринотекан (FOLFIRI) <p>Иринотекан будут вводить в виде внутривенной инфузии</p>
<p>Первичные показатели результатов</p>	<p><u>Когорты А, В и С: Частота объективных ответов (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца ● ORR определяют как процент участников, которые достигли либо частичного ответа (PR), либо полного ответа (CR) в соответствии с определением в оценке

исследователя с использованием критериев оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST) версии 1.1.

Когорты Ph1b-D и Ph1b-E. Количество участников с ограничивающей дозу токсичностью (DLT)

- Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца
- Будет оценено количество участников с DLT. DLT представляют собой специфические нежелательные явления и определяются как любые из следующих: негематологическая токсичность высокой степени или гематологическая токсичность.

Когорты Ph1b-D и Ph1b-E. Количество участников с DLT по степени тяжести

- Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца
- Будет оценено количество участников с DLT по степени тяжести. DLT представляют собой специфические нежелательные явления и определяются как любые из следующих: негематологическая токсичность высокой степени или гематологическая токсичность. Токсичность будут оценивать по степени тяжести в соответствии с Общими терминологическими критериями для оценки нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE) версии 5.0, которые классифицируются как степень тяжести 1: легкая, степень тяжести 2: умеренная, степень тяжести 3: тяжелая, степень тяжести 4: опасная для жизни и степень тяжести 5: смерть, связанная с нежелательным явлением.

Когорты D и E. Число участников с нежелательными явлениями (НЯ)

- Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца
- НЯ представляет собой любое нежелательное медицинское явление у участника, принимающего участие в клиническом исследовании, которое не обязательно имеет причинную связь с фармацевтическим/биологическим агентом, проходящим исследование. Тяжесть НЯ будут классифицировать в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0. Шкала тяжести варьируется от 1 (легкая) до степени 5 (смерти). Степень 1: легкая, степень 2: умеренная, степень 3: тяжелая, степень 4: опасная для жизни и степень 5: смерть, связанная с нежелательным явлением.

Когорты D и E. Количество участников с отклонениями от нормы лабораторных показателей

- Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца
- Будет сообщено количество участников с отклонениями от нормы лабораторных показателей, в число которых входят биохимический анализ сыворотки крови, гематология, коагуляция и анализ мочи.

Когорты D и E. Количество участников с отклонениями от нормы показателей жизненно-важных функций

	<p><u>организма</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • Будет сообщено количество участников с отклонениями от нормы показателей жизненно-важных функций организма, включая температуру, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление (систолическое и диастолическое) и насыщение кислородом.
<p>Вторичные критерии эффективности</p>	<p><u>Когорты А, В, С, Ph1b-D и Ph1b-E. Число участников с НЯ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • НЯ представляет собой любое нежелательное медицинское явление у участника, принимающего участие в клиническом исследовании, которое не обязательно имеет причинную связь с фармацевтическим/биологическим агентом, проходящим исследование. Тяжесть НЯ будут классифицировать в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0. Шкала тяжести варьируется от 1 (легкая) до степени 5 (смерти). Степень 1: легкая, степень 2: умеренная, степень 3: тяжелая, степень 4: опасная для жизни и степень 5: смерть, связанная с нежелательным явлением. <p><u>Когорты А, В, С, Ph1b-D и Ph1b-E. Количество участников с отклонениями от нормы лабораторных показателей</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • Будет сообщено количество участников с отклонениями от нормы лабораторных показателей, в число которых входят биохимический анализ сыворотки крови, гематология, коагуляция и анализ мочи. <p><u>Когорты А, В, С, Ph1b-D и Ph1b-E. Количество участников с отклонениями от нормы показателей жизненно-важных функций организма</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • Будет сообщено количество участников с отклонениями от нормы показателей жизненно-важных функций организма, включая температуру, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление (систолическое и диастолическое) и насыщение кислородом. <p><u>Когорты Ph1b-D, Ph1b-E, D и E. ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • ORR определяют как процент участников, которые достигли либо PR, либо CR в соответствии с определением в оценке исследователя с использованием RECIST версии 1.1. <p><u>Когорты Ph1b-D, Ph1b-E, D и E. Продолжительность ответа (DOR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца • DoR определяют как время с даты первого

	<p>задокументированного ответа (PR или CR) до даты задокументированного прогрессирования или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше, для участников, имеющих PR или CR в соответствии с определением в оценке исследователя с использованием RECIST версии 1.1.</p> <p><u>Когорты Ph1b-D, Ph1b-E, D и E. Частота клинической эффективности (CBR)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца• CBR определяют как процент участников, достигающих полного или частичного ответа, а также длительного стабильного заболевания (определяемого как продолжительность по меньшей мере 11 недель), как определено в RECIST версии 1.1. <p><u>Когорты D и E. Выживаемость без прогрессирования (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Временные рамки: до 4 лет и 1 месяца• PFS определяют как время от первого введения исследуемого лечения до даты объективного прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше, на основании оценки исследователя с использованием RECIST версии 1.1.
--	--

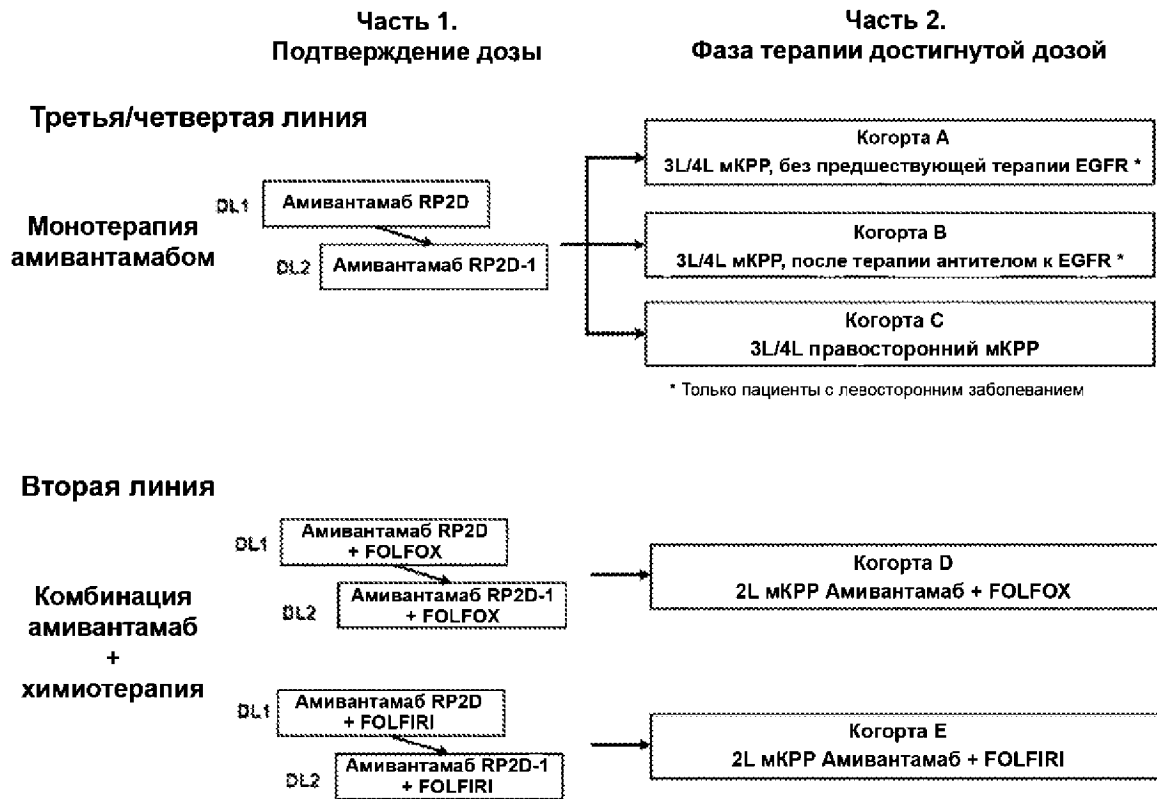
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения колоректального рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий ведение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met).
5
2. Способ по п. 1, в котором антитело содержит:
 - а) первый домен, который специфически связывается с EGFR, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2, HCDR3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и
10
 - б) второй домен, который специфически связывается с-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.
15
3. Способ по п. 2, в котором первый домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором антитело относится к изотипу IgG1.
20
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором антитело содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.
6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело.
25
7. Способ по п. 6, в котором биспецифическое антитело представляет собой амивантамаб.
8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором антитело содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%.
30
9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором антитело вводят в дозе от около 700 мг до около 1400 мг.
10. Способ по п. 9, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг.

11. Способ по п. 10, в котором антитело вводят в дозе около 1400 мг.
12. Способ по п. 10, в котором антитело вводят в дозе около 1050 мг.
13. Способ по п. 10, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг.
14. Способ по любому из пп. 1–13, в котором антитело вводят один раз в неделю или один раз в две недели.
15. Способ по п. 14, в котором антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.
16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором антитело вводят 28-дневными циклами.
17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором антитело вводят в качестве монотерапии.
18. Способ по любому из пп. 1–16, дополнительно включающий введение субъекту одного или более химиотерапевтических препаратов.
19. Способ по п. 18, в котором один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFOX, причем FOLFOX содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и оксалиплатин.
20. Способ по п. 18, в котором один или более химиотерапевтических препаратов содержат FOLFIRI, причем FOLFIRI содержит фолиниевую кислоту, фторурацил и иринотекан.
21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак (мКРР).
22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором субъект характеризуется наличием *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* дикого типа.
23. Способ по любому из пп. 1–22, в котором у субъекта диагностирован левосторонний мКРР.
24. Способ по любому из пп. 1–22, в котором у субъекта диагностирован правосторонний мКРР.
25. Способ по любому из пп. 1–24, в котором субъект ранее не получал терапию антителом к EGFR.
26. Способ по любому из пп. 1–24, в котором субъект ранее получал терапию антителом к EGFR.
27. Способ по любому из пп. 1–25, в котором субъект ранее не получал лечения.

28. Способ по любому из пп. 1–26, в котором у субъекта наблюдается рецидив болезни или резистентность к лечению одной или более предшествующими противораковыми терапиями.
29. Способ по любому из пп. 1–28, в котором возраст субъекта составляет 18 лет или более.

ФИГ. 1.



ФИГ. 2.

