

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202492010** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.10.15**

(22) Дата подачи заявки  
**2023.02.07**

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 35/00** (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ К EGFR/MET**

---

(31) **63/307,375; 63/389,042**

(32) **2022.02.07; 2022.07.14**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2023/051076**

(87) **WO 2023/148702 2023.08.10**

(71) Заявитель:  
**ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Агравал Тришала, Махадевия  
Партхив (US)**

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к способам снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)/рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), включающим введение субъекту: (a) дексаметазона; (b) монтелукаста или (c) метотрексата.

**A1**

**202492010**

**202492010**

**A1**

СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ К EGFR/MET

5

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/307,375, поданной 7 февраля 2022 г., и предварительной заявке на патент США № 63/389,042, поданной 14 июля 2022 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

10

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В  
ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

**[0002]** Перечень последовательностей настоящей заявки представлен в электронном виде посредством Ведомства по патентам и товарным знакам США как перечень последовательностей формата XML с именем файла JBI6706WOPCT1SEQLIST.xml, датой создания 23 января 2023 г. и размером 20 килобайтов (КБ). Представленный перечень последовательностей является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

15

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0003]** Настоящее изобретение относится к способам снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), включающим введение субъекту (а) дексаметазона; (b) монтелукаста или (с) метотрексата.

20

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0004]** Амивантамаб представляет собой направленное на рецептор EGF и рецептор MET биспецифическое антитело, одобренное Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с инсерционными мутациями экзона 20 EGFR, выявленными с помощью одобренного FDA теста, у которых заболевание прогрессировало во время или после

25

30

химиотерапии препаратами платины. Введение амивантамаба может вызывать у части пациентов инфузионные реакции (ИР). Признаки и симптомы ИР включают, без ограничений, одышку, прилив жара, повышенную температуру, озноб, тошноту, дискомфорт в груди, гипотензию и рвоту. При проведении инфузии нового белкового терапевтического средства часто наблюдаются системные ИР, в том числе тяжелые реакции, но механизмы, вызывающие эти реакции, разнообразны.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0005]** Существует потребность в усовершенствованных комбинациях терапевтических средств, которые уменьшали бы инфузионные реакции (ИР) у пациентов, получающих биспецифические антитела к EGFR/c-Met, такие как амивантамаб.

**[0006]** Изобретение по существу относится к способам, которые пригодны для лечения ИР у пациентов, получающих лечение биспецифическими антителами к EGFR/c-Met.

**[0007]** В одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met), включающий введение (a) дексаметазона; (b) монтелукаста или (c) метотрексата.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления антитело содержит:

- первый домен, который специфически связывает 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
- второй домен, который специфически связывает c-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 некоторых 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 некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG1.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления 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.

5 **[0012]** В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой амивантамаб.

10 **[0014]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе от около 700 мг до около 1400 мг.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1400 мг.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1050 мг.

15 **[0018]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг.

**[0019]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю или один раз в две недели.

**[0020]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.

20 **[0021]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в качестве монотерапии.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления субъекту, получающему лечение антителом к EGFR/c-Met, дополнительно вводят один или более химиотерапевтических агентов.

25 **[0023]** В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов содержат ингибитор тирозинкиназы (TKI).

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов содержат лазертиниб.

30 **[0025]** В некоторых вариантах осуществления один или более химиотерапевтических агентов содержат осимертиниб.

**[0026]** В некоторых вариантах осуществления за 3–7 дней до введения антитела к EGFR/c-Met вводят метотрексат.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в дозе 25 мг.

- [0028] В некоторых вариантах осуществления за 4 дня до введения антитела к EGFR/c-Met начинают ежедневно вводить монтелукаст.
- [0029] В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят 5 раз.
- [0030] В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят в дозе 10 мг.
- 5 [0031] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает внутривенное введение дексаметазона в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, при этом дексаметазон вводят за 45–60 минут до введения антитела к EGFR/c-Met.
- [0032] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в  
10 дозе 10 мг.
- [0033] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально за 1 день до введения антитела к EGFR/c-Met.
- [0034] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально в суммарной суточной дозе 8 мг.
- 15 [0035] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает внутривенное введение дексаметазона в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, при этом дексаметазон вводят внутривенно в дозе от 10 до 20 мг.
- [0036] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение премедикации одним или более антигистаминными препаратами,  
20 жаропонижающими средствами или глюкокортикоидами.
- [0037] В некоторых вариантах осуществления премедикация дополнительно включает дифенгидрамин.
- [0038] В некоторых вариантах осуществления дифенгидрамин вводят в дозе от 25 до 50 мг.
- 25 [0039] В некоторых вариантах осуществления премедикация дополнительно включает ацетаминофен.
- [0040] В некоторых вариантах осуществления ацетаминофен вводят в дозе от 650 до 1000 мг.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Определения

5 [0041] 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 настоящем документе.

10 [0042] Следует понимать, что применяемые в настоящем документе термины предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Все применяемые в настоящем документе технические и научные термины, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное

15 [0043] В настоящем 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 настоящем документе. При описании и изложении формулы настоящего изобретения будут применяться следующие термины.

20 [0044] 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».

25 [0045] 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.

30 [0046] Соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены союзами «и/или», то 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».

**[0047]** 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 терминов «включающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или этапы способа; (ii) термин «состоящий из» исключает любые элемент, этап или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) термин «состоящий по существу из» ограничивает объем пункта формулы изобретения конкретными материалами или этапами «и теми, которые не оказывают существенного влияния на основную (-ые) и новую (-ые) характеристику (-и)» заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы «содержащий» (или его эквивалентов), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из».

**[0048]** Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для 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 пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

**[0049]** Термин «антитело» или «антитела» подразумевается в широком значении и включает 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

конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности.

**[0050]** Термины «специфическое связывание», или «специфически связывает», или «связывает» относятся к связыванию антитела с антигеном или эпитопом в пределах 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  $5 \times 10^{-8}$  М или менее, например около  $1 \times 10^{-9}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-10}$  М или менее, около  $1 \times 10^{-11}$  М или менее или около  $1 \times 10^{-12}$  М или менее, как правило, с  $K_D$ , которая по меньшей мере в сто раз ниже его  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном (например, БСА, казеином). Константу диссоциации можно измерять с помощью общеизвестных методов. Однако антитела, которые связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут иметь перекрестную реактивность к другим родственным антигенам, например к такому же антигену от других биологических видов (гомологов), например человека или обезьяны, например *Macaca fascicularis* (яванского макака) или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Если моноспецифическое антитело связывает один антиген или один эпитоп, биспецифическое антитело связывает два разных антигена или два разных эпитопа.

**[0051]** «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](http://www.imgt.org)). Для разметки CDR можно использовать доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Применяемые в настоящем документе термины «CDR», «HCDR1», «HCDR2», «HCDR3», «LCDR1», «LCDR2» и «LCDR3» включают CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабату, по Чотиа, IMGT или AbM, если в описании явным образом не указано иное.

**[0052]** «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 вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной 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 карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4.

**[0053]** Термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к части молекулы иммуноглобулина, которая связывает антиген. Антигенсвязывающие фрагменты могут представлять собой синтетические, ферментативно получаемые или модифицированные методами генной инженерии полипептиды, и они включают VH, VL, VH и VL, фрагменты Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd и Fv, доменные антитела (dAb), состоящие из одного домена VH или одного домена VL, вариабельные 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.

**[0054]** 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 посттрансляционных модификаций, таких как изомеризация или дезамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или дезамидирование глутамина.

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.

5 **[0055]** Термин «гуманизированные антитела» относится к антителам, у которых антигенсвязывающие сайты получены от 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.

10 **[0056]** 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 от видов, отличных от человека, не подходят под определение «человеческое антитело».

20 **[0057]** 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 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, идентична на около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. 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).

**[0058]** 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, крабод) или *Pan troglodytes*, или может связывать эпитоп, который имеется в двух или более разных антигенах.

**[0059]** 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 с-Met. Домены, специфически связывающие EGFR и с-Met, как правило, представляют собой пары VH/VL, а биспецифическое антитело к EGFR/c-Met является одновалентным в отношении связывания с EGFR и с-Met.

**[0060]** 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.

**[0061]** В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина могут относиться к пяти основным классам: IgA, IgD,

IgE, IgG и IgM. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов можно отнести к одному из двух четко отличающихся типов, а именно каппа ( $\kappa$ ) и лямбда ( $\lambda$ ).

5 **[0062]** Термины «низкофукозный» или «с низким содержанием фукозы», используемые в заявке, относятся к антителам с содержанием фукозы около 1%–15%.

**[0063]** «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%.

10 **[0064]** 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.

**[0065]** Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту, 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 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 методы стерилизации (например, фильтрацию). Для парентерального введения носитель, как правило, состоит из стерильной воды, а для улучшения растворимости или консервации можно добавлять другие вспомогательные вещества. Суспензии или растворы для введения путем инъекции можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие человеческие белки, например, человеческий сывороточный альбумин, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691–1092, в особенности см. стр. 958–989.

25 **[0066]** Термин «доза» относится к информации о количестве терапевтического или лекарственного средства, которое должно быть принято пациентом, и частоте приема терапевтического средства субъектом. Термин «разовая доза» относится к объему или

количеству терапевтического или лекарственного средства, которое необходимо принимать за один раз.

**[0067]** Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела 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, например, улучшенное самочувствие пациента.

**[0068]** 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.

**[0069]** Термин «фиксированная комбинация» относится к одной фармацевтической композиции, содержащей два или более соединений.

**[0070]** 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.

**[0071]** Термин «антагонист» или «ингибитор» относится к молекуле, которая при связывании с клеточным белком подавляет по меньшей мере одну реакцию или тип активности, индуцируемый 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.

**[0072]** 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 имели расстройство, либо ограничение или предотвращение рецидива симптомов у субъектов с ранее проявлявшимися симптомами расстройства.

**[0073]** Термины «предотвращать», «предотвращающий», «предотвращение» или «профилактика» заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения расстройства у субъекта.

**[0074]** 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.

**[0075]** Термин «субъект» включает любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает 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.

**[0076]** 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.

**[0077]** 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.

**[0078]** 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.

5 **[0079]** 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.

10 **[0080]** Термин «впервые диагностированный» относится к субъекту, у которого диагностирован рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, и который еще не получал лечения KPP (например, мKPP).

**[0081]** 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.

15 **[0082]** Термин «рецидивирующий» относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения после предшествующего лечения терапевтическим средством.

20 **[0083]** 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.

25 **[0084]** Термин «биологическая проба» относится к сбору аналогичных текущих сред, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также к текущим средам, клеткам или тканям, находящимся внутри субъекта. Примерами проб являются биологические текущие среды, такие как кровь, сыворотка и серозные текущие среды, плазма, лимфа, моча, слюна, кистозная текучая среда, слезы, кал, мокрота, слизистые  
30 выделения секреторных тканей и органов, влагалищные выделения, асцитная жидкость, текущие среды в плевре, перикарде, брюшине, брюшной и других полостях тела, текущие 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

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.

## 5 Способы по описанию

10 [0085] В одном аспекте в описании предложен способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), включающий введение одного или более из метотрексата, монтелукаста или дексаметазона.

15 [0086] В одном аспекте в описании предложен способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего комбинированное лечение, включающее введение антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / антитела к рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), причем способ включает введение одного или более из метотрексата, монтелукаста или дексаметазона.

## Способы снижения ИР

20 [0087] Описание относится к способу снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, который получает лечение антителом, специфически связывающим рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и/или рецептор фактора роста гепатоцитов (с-Met). В одном варианте осуществления субъект получает комбинированное лечение, включающее антитело, которое специфически связывает EGFR и/или с-Met. В одном варианте осуществления субъект получает комбинированное лечение, включающее амивантамаб.

25 [0088] Биспецифическое антитело к EGFR/с-Met, вводимое парентерально, может вызывать у пациента или субъекта нежелательную реакцию или нежелательное явление (НЯ), в частности инфузионную реакцию (ИР). Как сообщается в инструкции по медицинскому применению препарата RYBREVANT (амивантамаб) для США ([www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf)  
30 [information/RYBREVANT-pi.pdf](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf)), среди 302 пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), которые получали амивантамаб внутривенно в рекомендованной дозе фазы 2 (RP2D) в качестве

монотерапии в исследовании CHRYSALIS, ИР были одними из наиболее часто встречающихся нежелательных реакций с частотой 66%.

**[0089]** Нежелательная реакция или нежелательное явление (НЯ) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или субъекта, которому вводят или вводили биспецифическое антитело к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления НЯ представляет собой ИР. В некоторых вариантах осуществления ИР представляют собой легкую ИР, проявляющуюся, без ограничений, ознобом, тошнотой, одышкой, приливом жара, дискомфортом в грудной клетке, гипотензией, рвотой, тахикардией, повышенной температурой или любыми другими симптомами во время инфузии или после инфузии. В некоторых вариантах осуществления ИР представляют собой системные ИР, в том числе тяжелые реакции, возникающие при проведении инфузии нового терапевтического белкового средства, такого как биспецифическое антитело к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой амивантамаб. В некоторых вариантах осуществления степень тяжести ИР определяют в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE) версии 5.0. Шкала тяжести варьируется от 1 (легкая) до степени 5 (летальный исход). Степень 1 = легкая, степень 2 = умеренная, степень 3 = тяжелая, степени 4 = угрожающая жизни и степень 5 = летальный исход в связи с нежелательным явлением. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в любое время, начиная с дня 1 цикла 1 и заканчивая через 30 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в день 1 цикла 1 лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в период времени до 3 месяцев после начала лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в любое время в период от 1 до 30 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в любое время в период от 1 до 5 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в любое время в период от 1 до 10 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или

субъекта оценивают в любое время в период от 1 до 15 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления наличие ИР у пациента или субъекта оценивают в любое время в период от 1 до 20 дней после окончания лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met.

- 5 **[0090]** В некоторых вариантах осуществления способ снижения частоты или тяжести ИР включает введение одного или более из метотрексата, монтелукаста или дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления способ снижения частоты или тяжести ИР включает введение метотрексата. В некоторых вариантах осуществления способ снижения частоты или тяжести ИР включает введение монтелукаста. В  
10 некоторых вариантах осуществления способ снижения частоты или тяжести ИР включает введение дексаметазона.

#### *Метотрексат*

- [0091]** Метотрексат (MTX) [N-[4-[(2,4-диамино-6-  
птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота] является  
15 одобренным FDA антагонистом фолиевой кислоты, показанным для лечения ревматоидного артрита. MTX представляет собой антиметаболит, широко используемый в химиотерапии и в качестве иммунодепрессанта при аутоиммунных заболеваниях. Метотрексат ингибирует редуктазу дигидрофолиевой кислоты, препятствуя синтезу, репарации и клеточной репликации ДНК. К этому действию  
20 метотрексата, как правило, более чувствительны активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные клетки, костный мозг, фетальные клетки, слизистая оболочка щек и кишечника, а также клетки мочевого пузыря.

- [0092]** В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят подкожно (п/к). В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят перорально. В некоторых  
25 вариантах осуществления метотрексат вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят внутривенно.

- [0093]** В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят за несколько дней до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят за 1–7 дней до лечения биспецифическим  
30 антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят за 1–5 дней до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят за 1–6 дней до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят за



некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в разовой дозе 27 мг. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в разовой дозе 28 мг. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в разовой дозе 29 мг. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в разовой дозе 30 мг.

- 5 **[0096]** В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят двумя дозами. В некоторых вариантах осуществления метотрексат вводят двумя или более дозами.

#### *Монтелукаст*

- 10 **[0097]** Монтелукаст — это пероральный препарат, одобренный FDA для лечения хронической астмы, а также для профилактики и предупреждения бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой. Он также одобрен для облегчения симптомов как сезонного, так и круглогодичного аллергического ринита. Монтелукаст ингибирует опосредованное тучными клетками высвобождение лейкотриенов и может быть  
15 использован для уменьшения воспаления и бронхоспазма. Монтелукаст является высокоселективным антагонистом лейкотриеновых рецепторов, который с высокой аффинностью связывается с лейкотриенами, выделяемыми клетками различных типов, включая тучные клетки, и участвующими в воспалительном процессе, который может вызывать признаки и симптомы астмы и аллергического ринита. Лейкотриеновые  
20 рецепторы находятся в клетках дыхательных путей, таких как макрофаги и клетки гладких мышц. При связывании с лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст ингибирует физиологические эффекты лейкотриенов (такие как отек дыхательных путей, сокращение гладких мышц и нарушение нормальной клеточной активности). Это служит логическим обоснованием потенциального уменьшения монтелукастом  
25 симптоматики (например, одышки), связанной с ИП, при лечении биспецифическим антителом к EGFR/c-Met.

- [0098]** В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят путем инъекции. В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят подкожно. В некоторых вариантах  
30 осуществления монтелукаст вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят внутримышечно.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления монтелукаст вводят до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления



**[0102]** Дексаметазон представляет собой синтетический адренокортикальный стероид, доступный в лекарственных формах для перорального и внутривенного введения, одобренных FDA для лечения аллергических состояний.

5 Дексаметазон (10 мг) для внутривенного введения является стандартной премедикацией, назначаемой всем пациентам, получающим амивантамаб внутривенно. В описании предложен новый способ усиленной предварительной стероидной нагрузки для снижения частоты возникновения ИР при лечении биспецифическим антителом к EGFR/c-Met.

10 **[0103]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутримышечно.

15 **[0104]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят за 2 дня до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят за 1 день до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят за 3 или более дней до лечения биспецифическим антителом к EGFR/c-Met.

20 **[0105]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят два раза в сутки.

25 **[0106]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе 2–10 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе 4–8 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе 4 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят в дозе 8 мг.

**[0107]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дополнение к метотрексату, монтелукасту или пероральному дексаметазону.

30 **[0108]** В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дозе 10–20 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дозе 10 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дозе 15 мг. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в дозе 20 мг.

[0109] В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно за 45–60 минут до внутривенного введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в тот же день, что и биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, до внутривенного введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met. В некоторых вариантах осуществления дексаметазон вводят внутривенно в первый день и во второй день внутривенного введения биспецифического антитела к EGFR/c-Met.

### **Популяция пациентов**

[0110] В некоторых вариантах осуществления у субъекта, который получает лечение антителом, специфически связывающим EGFR и/или c-Met, был диагностирован рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак легкого, немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой колоректальный рак (КРР). В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой гепатоцеллюлярную карциному. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи.

[0111] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эпителиально-клеточный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой легочную аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак

представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак глотки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак носа. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак кожи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак ротовой полости. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак языка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой вагинальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак селезенки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак тимуса. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НСС. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой PRCC.

**[0112]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR или c-Met.

**[0113]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR и c-Met.

**[0114]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR.

**[0115]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий c-Met.

**[0116]** В некоторых вариантах осуществления рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, связан с EGFR дикого типа, мутацией EGFR, амплификацией гена EGFR, повышенным уровнем циркулирующего HGF, c-Met дикого типа, мутацией c-Met,

амплификацией гена с-Met или мутантным KRAS. Мутация EGFR может представлять собой активирующую мутацию, такую как делеция в экзоне 19 или мутация L858R. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой мутацию экзона 19 EGFR. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой мутацию L858R.

**[0117]** Примеры мутаций EGFR, таких как активирующие EGFR мутации, которые могут быть связаны с раком, включают точечные мутации, мутации делеции, мутации вставки, инверсии или амплификации генов, которые приводят к усилению по меньшей мере одной биологической активности EGFR, такой как повышенная тирозинкиназная активность, образование гомодимеров или гетеродимеров рецепторов, улучшение связывания с лигандом и т. п. Мутации могут локализоваться в любой части гена EGFR или регуляторном участке, связанном с геном EGFR, и включают мутации в экзоне 18, 19, 20 или 21. Другие примеры активирующих EGFR мутаций известны в данной области (см. патентную публикацию США № US2005/0272083). Информация о EGFR и других рецепторах ErbB, включая гомо- и гетеродимеры рецепторов, лиганды рецепторов, сайты аутофосфорилирования и сигнальные молекулы, участвующие в опосредованной ErbB передаче сигналов, известна в данной области (см. Hynes и Lane, Nature Reviews Cancer 5: 341–354, 2005).

**[0118]** В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой E709K, L718Q, L718V, G719A, G719X, G724X, G724S, I744T, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C775Y, T790M, L792H, L792V, G796S, G796R, G796C, C797S, T854I, L858P, L858R, L861X, delE746-A750, delE746\_T751InsKV, delE746\_A750InsHS, delE746\_T751InsFPT, delE746\_T751InsL, delE746\_S752InsIP, delE746\_P753InsMS, delE746\_T751InsA, delE746\_T751InsAPT, delE746\_T751InsVA, delE746\_S752InsV, delE746\_P753InsVS, delE746\_K754InsGG, delE746\_E749, delE746\_E749InsP, delL747\_E749, delL747\_A750InsP, delL747\_T751InsP, delL747\_T751InsN, delL747\_S752InsPT, delL747\_P753InsNS, delL747\_S752InsPI, delL747\_S752, delL747\_P753InsS, delL747\_K754, delL747\_T751InsS, delL747\_T751, delL747\_P753InsS, delA750\_I759InsPT, delT751\_I759InsT, delS752\_I759, delT751\_I759InsN, delT751\_D761InsNLY, delS752\_I759, delR748-P753, delL747-P753insS, delL747-T751, M766\_A767InsA, S768\_V769InsSVA, P772\_H773InsNS, D761\_E762InsX, A763\_Y764InsX, Y764\_Y765 InsX, M766\_A767InsX, A767\_V768 InsX, S768\_V769 InsX, V769\_D770 InsX, D770\_N771 InsX, N771\_P772 InsX, P772\_H773 InsX, H773\_V774 InsX, V774\_C775 InsX, одну или более делеций в экзоне 20 EGFR или одну или более вставок

в экзоне 20 EGFR, одну или более делеций в экзоне 19 EGFR или одну или более вставок в экзоне 19 EGFR, или любую их комбинацию, причем X обозначает любые встречающиеся в природе аминокислоты и может иметь длину от одной до семи аминокислот. В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой L858R. Номенклатура мутаций хорошо известна.

**[0119]** В некоторых вариантах осуществления мутация EGFR представляет собой одну или более делеций в экзоне 19 или L858R или любую их комбинацию. Примерами делеций в экзоне 19 являются delE746-A750, delE746\_T751InsKV, delE746\_A750InsHS, delE746\_T751InsFPT, delE746\_T751InsL, delE746\_S752InsIP, delE746\_P753InsMS, delE746\_T751InsA, delE746\_T751InsAPT, delE746\_T751InsVA, delE746\_S752InsV, delE746\_P753InsVS, delE746\_K754InsGG, delE746\_E749, delE746\_E749InsP, delL747\_E749, delL747\_A750InsP, delL747\_T751InsP, delL747\_T751InsN, delL747\_S752InsPT, delL747\_P753InsNS, delL747\_S752InsPI, delL747\_S752, delL747\_P753InsS, delL747\_K754, delL747\_T751InsS, delL747\_T751, delL747\_P753InsS, delA750\_I759InsPT, delT751\_I759InsT, delS752\_I759, delT751\_I759InsN, delT751\_D761InsNLY, delS752\_I759, delR748-P753 и delL747-P753insS, delL747-T751.

**[0120]** Примеры с-Met мутаций включают точечные мутации, мутации делеции, мутации вставки, инверсии или амплификации генов, которые приводят к усилению по меньшей мере одной биологической активности белка с-Met, такой как повышение тирозинкиназной активности, формирование гомодимеров или гетеродимеров рецепторов, улучшение связывания с лигандом и т. п. Мутации могут локализоваться в любой части гена с-Met или регуляторных участках, связанных с геном, например мутации в киназном домене с-Met. Примерами с-Met мутаций являются мутации по положениям остатков N375, V13, V923, R175, V136, L229, S323, R988, S1058/T1010 и E168 или мутации, вызывающие пропуск экзона 14. В некоторых вариантах осуществления мутация с-Met представляет собой мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met.

**[0121]** Способы обнаружения мутаций или амплификаций генов EGFR и с-Met хорошо известны.

**[0122]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта была диагностирована мутация EGFR перед проведением терапии, включающей биспецифическое антитело к EGFR/с-Met.

**[0123]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак. В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак,

экспрессирующий EGFR или c-Met. В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак, экспрессирующий EGFR и c-Met. В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак, экспрессирующий EGFR. В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак, экспрессирующий c-Met.

**[0124]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта с впервые диагностированным раком наблюдается одна или более мутаций в экзоне 20 EGFR. В некоторых вариантах осуществления субъект с впервые диагностированным раком, экспрессирующим EGFR или c-Met, имеет одну или более мутаций в экзоне 20 EGFR.

Мутации в экзоне 20 (вставка одной или более аминокислот по существу устойчива к ингибиторам тирозинкиназы (TKI) EGFR (см. международную патентную публикацию № WO2018/094225). К примерам мутаций в экзоне 20 относятся M766\_A767InsA, S768\_V769InsSVA, P772\_H773InsNS, D761\_E762InsX, A763\_Y764InsX, Y764\_Y765 InsX, M766\_A767InsX, A767\_V768 InsX, S768\_V769 InsX, V769\_D770 InsX, D770\_N771 InsX, N771\_P772 InsX, P772\_H773 InsX, H773\_V774 InsX и V774\_C775 InsX, где X представляет собой от одной до семи аминокислот.

**[0125]** В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI).

**[0126]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается резистентность к лечению или рецидив после лечения EGFR TKI первого поколения.

**[0127]** В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI первого поколения являются эрлотиниб или гефитиниб.

**[0128]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается резистентность к лечению или рецидив после лечения EGFR TKI второго поколения.

**[0129]** В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI второго поколения является афатиниб.

**[0130]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается резистентность к лечению или рецидив после лечения EGFR TKI третьего поколения.

**[0131]** В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI третьего поколения является осимертиниб.

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противоопухолевой терапией.

**[0133]** В некоторых вариантах осуществления предшествующая противоопухолевая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противоопухолевую терапию

или ингибитор киназы. В некоторых вариантах осуществления предшествующая противоопухолевая терапия представляет собой двухкомпонентную химиотерапию препаратами платины.

5 [0134] В некоторых вариантах осуществления ТКИ представляет собой ингибитор EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4, VEGFR или AXL.

[0135] В некоторых вариантах осуществления ТКИ представляет собой мобоцетиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, позиотиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

10 [0136] В некоторых вариантах осуществления субъект является резистентным или приобрел резистентность к ингибитору EGFR. Примерами ингибиторов EGFR, к которым рак может приобрести резистентность, являются антитела к EGFR цетуксимаб (ERBITUX<sup>®</sup>), пантинумумаб (VECTIBIX<sup>®</sup>), матузумаб, нимотузумаб, низкомолекулярные ингибиторы EGFR эрлотиниб (TARCEVA<sup>®</sup>), гефитиниб  
15 (IRESSA<sup>®</sup>), 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<sup>™</sup>, EGFR, ингибитор тирозинкиназы VEGFR2 и RET), PF00299804 (дакомитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), CI-1033 (необратимый ингибитор  
20 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  
25 EGFR/ErbB2).

#### **Антитела к EGFR/c-Met**

[0137] В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR/c-Met представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой выделенное антитело. В конкретных вариантах осуществления  
30 антитело представляет собой выделенное биспецифическое антитело.

[0138] В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит первый домен, который специфически связывает EGFR, и второй домен, который специфически связывает c-Met.

Связывающее EGFR плечо

**[0139]** В некоторых вариантах осуществления первый домен, который специфически связывает EGFR, содержит:

- 5           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.

10 **[0140]** В определенных вариантах осуществления первый домен, который специфически связывает 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
- 15           SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

**[0141]** HCDR1: TYGMH (SEQ ID NO: 1)

**[0142]** HCDR2: VIWDDGSYKYYGDSVKG (SEQ ID NO: 2)

**[0143]** HCDR3: DGITMVRGVMKDYFDY (SEQ ID NO: 3)

**[0144]** LCDR1: RASQDISSALV (SEQ ID NO: 4)

20 **[0145]** LCDR2: DASSLES (SEQ ID NO: 5)

**[0146]** LCDR3: QQFNSYPLT (SEQ ID NO: 6)

**[0147]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит

вариабельную область тяжелой цепи (VH) с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 13, например на около 91%,

25 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 на 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

30 содержит VH с SEQ ID NO: 13.

**[0148]** В определенных вариантах осуществления первый домен содержит аминокислотную последовательность вариабельной 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.

**[0149]** 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.

**[0150]** 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.

**[0151]** 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.

**[0152]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

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

**[0153]** В конкретных вариантах осуществления первый домен содержит:

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

**[0154]** VH: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLE  
 5 WVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT  
 MVRGVMKDYFDYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO:13)

**[0155]** VL: AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQQKPKAPKLLIY  
 DASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK  
 (SEQ ID NO:14)

10 **[0156]** 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  
 15 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.

20 **[0157]** 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  
 25 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.

30 **[0158]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- 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.

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

- 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.

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

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

**[0161]** В некоторых вариантах осуществления первый домен содержит:

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

**[0162]** HC1: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGL  
 EWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGI  
 TMVRGVMKDYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  
 FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS  
 NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
 VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
 VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN  
 HNTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 17)

**[0163]** LC1: AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLI  
 YDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGGGTKVEIK  
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
 NO: 18)

#### **Связывающее с-Met плечо**

**[0164]** В определенных вариантах осуществления второй домен, который специфически связывает с-Met, содержит:

- 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.

**[0165]** В определенных вариантах осуществления второй домен, который специфически связывает с-Met, содержит:

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

**[0166]** HCDR1: SYGIS (SEQ ID NO: 7)

**[0167]** HCDR2: WISAYNGYTNYAQKLQG (SEQ ID NO: 8)

**[0168]** HCDR3: DLRGTNYFDY (SEQ ID NO: 9)

10 **[0169]** LCDR1: RASQGISNWLA (SEQ ID NO: 10)

**[0170]** LCDR2: AASSLLS (SEQ ID NO: 11)

**[0171]** LCDR3: QQANSFPIT (SEQ ID NO: 12)

**[0172]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит VH с

аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична

15 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 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

20 осуществления второй домен содержит VH с SEQ ID NO: 15.

**[0173]** 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

25 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%, 95–99,5%, 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.

**[0174]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

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

**[0175]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

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

5 **[0176]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

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

**[0177]** В конкретных вариантах осуществления второй домен содержит:

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

**[0178]** VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYFTTSYGISWVRQAPGHGLE  
WMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLR  
GTNYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 15)

**[0179]** VL: DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLI  
15 YAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK  
(SEQ ID NO: 16)

**[0180]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит вторую  
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%,  
20 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  
25 осуществления второй домен содержит HC2 с аминокислотной последовательностью  
SEQ ID NO: 19.

**[0181]** 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%,  
30 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: 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.

**[0182]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- 5 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.

**[0183]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

- 10 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.

**[0184]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

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

**[0185]** В некоторых вариантах осуществления второй домен содержит:

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

**[0186]** HC2: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLE  
 20 WMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLR  
 GTNYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV  
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR  
 VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA  
 25 LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSL  
 SLSPGK (SEQ ID NO: 19)

**[0187]** LC2: DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLL  
 IYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK  
 30 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
 EQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
 NO: 20)

**[0188]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 5 a) первый домен, который специфически связывает EGFR, содержащий 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 связывает с-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.

10 **[0189]** В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

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

**[0190]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 20 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
- 25 d) второй домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO:16.

**[0191]** В определенных 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

- d) второй домен, содержащий VL с аминокислотной последовательностью, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO:16.

**[0192]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 5 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.

**[0193]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 10 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.

15 **[0194]** В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 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;  
 20 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.

25 **[0195]** В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

- 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;  
 30 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.

**[0196]** В определенных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

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

**[0197]** В конкретных вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит:

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

**[0198]** 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, 431, 435 и/или 436 (нумерация остатков приведена в соответствии с нумерацией ЕС) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы).

20 Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28.

**[0199]** В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело.

**[0200]** 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.

**[0201]** В способах 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.

30

**[0202]** В некоторых вариантах осуществления антитело (например, биспецифическое антитело) содержит биантеннарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

**[0203]** 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 биантеннарного 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  $\alpha$  1,6-фукозилтрансферазы (*FUT8*) (Mori *et al.*, *Biotechnol Bioeng*88:901–908, 2004), или коэкспрессия  $\beta$ -1,4-*N*-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и  $\alpha$ -маннозидазы II комплекса Гольджи, или применение сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, *J Biol Chem*281:5032–5036, 2006, Ferrara *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 93:851–861, 2006; 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*

**[0204]** Антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах описания, могут быть получены, например, с использованием обмена Fab-плечами (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами 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. Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных областях исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй молекулы исходного моноспецифического антитела, и одновременно СНЗ-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации-ассоциации. СНЗ-домены Fab-плеч можно

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

5 биспецифические антитела 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 применять IgG4 дикого типа

10 и антитело IgG4 с заменами F405L и R409K. Для создания биспецифических антител конструируют первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело так, чтобы в области Fc они имели вышеупомянутую мутацию; антитела инкубируют вместе в восстанавливающих условиях, достаточных для того, чтобы остатки цистеина в шарнирных областях могли

15 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 (ДТТ), дитиоэритритол (ДТЕ), глутатион,

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

25 **[0205]** Биспецифические антитела к EGFR/c-Met, используемые в способах 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

30 Biclonic (Merus).

**[0206]** В рамках стратегии «выступ во впадину» (см., например, международную публикацию № WO 2006/028936) выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами CH3 в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов CH3, способствуя образованию гетеродимера.

Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывает первый антиген, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывает второй антиген. 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.

**[0207]** 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).

**[0208]** 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, 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.

**[0209]** Можно применять другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности СН3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности СН3, 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 посредством следующих замен (указаны модифицированные положения в первом СН3-доме первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором СН3-доме 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.

5 **[0210]** 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.

10 **[0211]** Как правило, мутации получают на уровне ДНК в молекуле, такой как константный домен антитела, с помощью стандартных способов.

#### *Введение*

15 **[0212]** Антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело) может быть введено в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

**[0213]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело), вводят посредством внутривенной инфузии.

20 **[0214]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую антитело к EGFR/c-Met, вводят подкожно (п/к).

**[0215]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе от около 700 мг до около 2240 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг, около 1400 мг, около 1600 мг или около 2240 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1050 мг. В 25 определенных вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1400 мг. В конкретных вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1600 мг. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2240 мг.

**[0216]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 350 мг.

30 **[0217]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 750 мг.

**[0218]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 800 мг.

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 850 мг.

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 900 мг.

- [0221] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 950 мг.
- [0222] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1000 мг.
- [0223] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1100 мг.
- [0224] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1150 мг.
- 5 [0225] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1200 мг.
- [0226] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1250 мг.
- [0227] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1300 мг.
- [0228] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1350 мг.
- [0229] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1500 мг.
- 10 [0230] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1600 мг.
- [0231] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1700 мг.
- [0232] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1800 мг.
- [0233] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 1900 мг.
- [0234] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2000 мг.
- 15 [0235] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2100 мг.
- [0236] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2200 мг.
- [0237] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2240 мг.
- [0238] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в дозе около 2300 мг.
- [0239] В определенных вариантах осуществления антитело вводят в дозе 1050 мг
- 20 при массе тела  $< 80$  кг и 1400 мг при массе тела  $\geq 80$  кг.
- [0240] В конкретных вариантах осуществления антитело вводят в дозе 700 мг при массе тела  $< 80$  кг и 1050 мг при массе тела  $\geq 80$  кг.
- [0241] В определенных вариантах осуществления антитело вводят в дозе 1600 мг при массе тела  $< 80$  кг и 2240 мг при массе тела  $\geq 80$  кг.
- 25 [0242] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят два раза в неделю.
- [0243] В определенных вариантах осуществления антитело вводят один раз в неделю.
- [0244] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в две недели.
- 30 [0245] В определенных вариантах осуществления антитело вводят один раз в три недели.
- [0246] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят один раз в четыре недели.

[0247] 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.

[0248] В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в течение 28-дневного цикла.

[0249] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет массу тела  $< 80$  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 других вариантах осуществления субъект имеет массу тела  $< 80$  кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 1600 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов.

[0250] В определенных вариантах осуществления субъект имеет массу тела  $\geq 80$  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  $\geq 80$  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 вариантах осуществления субъект имеет массу тела  $\geq 80$  кг, и антитело (например, биспецифическое антитело, такое как амивантамаб) вводят в дозе 2240 мг один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели в течение 28-дневных циклов.

[0251] 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 вiale с однократной дозой.

[0252] Дополнительную информацию об амивантамабе можно найти, например, в листке-вкладыше для RYBREVANT<sup>®</sup> (amivantamab-vmjw) ([www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-)

information/RVBREVANT-pi.pdf), который включен в настоящий документ путем ссылки.

**[0253]** В некоторых вариантах осуществления антитело вводят в качестве монотерапии.

5 *Дополнительные терапевтические агенты*

**[0254]** В одном аспекте в описании предложен способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего комбинированное лечение, включающее введение антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / антитела к рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), причем способ  
10 включает введение одного или более из метотрексата, монтелукаста или дексаметазона.

**[0255]** В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение, включающее антитело к EGFR/с-Met, также включает один или более видов противоопухолевой терапии, включающей один или более химиотерапевтических агентов, ингибиторов контрольной точки, нацеленной противоопухолевой терапии или  
15 ингибиторов киназы, или любую их комбинацию.

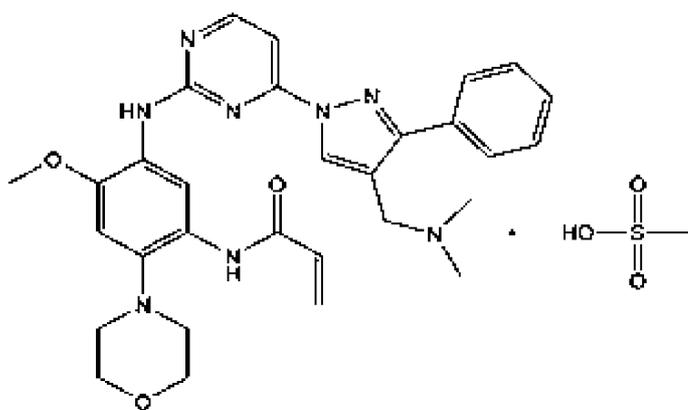
**[0256]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, ингибитор с-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR или ингибитор AXL.

**[0257]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, мобоцертиниб, позиотиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой лазертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы  
20 представляет собой осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой мобоцертиниб.

**[0258]** В некоторых вариантах осуществления одна или более предшествующих противоопухолевых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор с-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, мобоцертиниб, позиотиниб,  
30

криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

**[0259]** Лазертиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы (TKI) EGFR 3-го поколения; структура и синтез лазертиниба описаны в патенте США № 9,593,098, который включается в настоящий документ путем ссылки. Химическое название свободного основания лазертиниба, которое представлено формулой (I) в настоящем документе, — N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид (в настоящем документе называемый лазертинибом). Мезилатная соль лазертиниба может быть представлена формулой II:



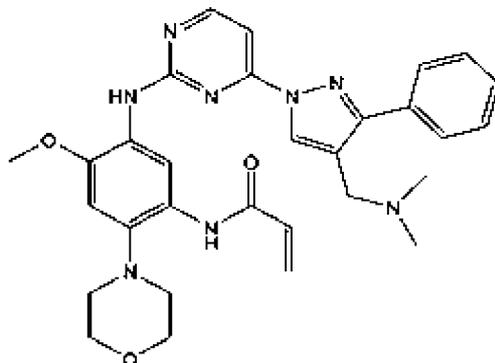
(II)

**[0260]** Варианты осуществления лазертиниба (например, соли и кристаллические формы) описаны в PCT/KR2018/004473, которая также включена в настоящий документ путем ссылки.

**[0261]** В соответствии с конкретными вариантами осуществления лазертиниб в форме свободного основания оказывает лишь незначительное действие или не оказывает никакого действия на EGFR дикого типа и является высокоселективным и необратимым TKI EGFR с высокой ингибирующей активностью против единичной мутации T790M и двойных мутаций, например он нацелен на активирующие EGFR мутации del19 и L858R, а также на мутацию T790M. В одном аспекте изобретения мутация может представлять собой delE746-A750, L858R или T790M и может представлять собой двойные мутации, выбранные из delE746-A750/T790M или L858R/T790M.

**[0262]** В одном из вариантов осуществления изобретения предложен способ лечения субъекта, имеющего рак, включающий введение субъекту комбинированной терапии, причем комбинированная терапия предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к

рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)/рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективного количества соединения формулы (I);



(I)

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

5 [0263] В одном из вариантов осуществления изобретения предложена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)/рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера или  
10 фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для применения в качестве лекарственного средства у субъекта.

[0264] В каждом варианте осуществления биспецифическое антитело к EGFR/с-Met и соединение лазертиниб или его сольват, гидрат, таутомер или фармацевтически приемлемая соль могут быть введены одновременно (например, в составе одной и той же фармацевтической композиции или в отдельных фармацевтических композициях)  
15 или в разное время, как описано в настоящем документе.

[0265] Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Фармацевтически приемлемые кислые/анионные соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат, пантотенат,  
20 фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, гидросульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат и соли триэтиодида. Фармацевтически приемлемые основные/катионные соли включают соли натрия, калия, кальция, магния,

диэтанолamina, н-метил-D-глюкамина, L-лизина, L-аргинина, аммония, этаноламина, пиперазина и триэтанолamina.

**[0266]** Фармацевтически приемлемая кислая соль образуется в реакции свободной основной формы соединения формулы (I) с приемлемой неорганической или органической кислоты, в том числе, без ограничений, бромистоводородной, хлористоводородной, серной, азотной, фосфорной, янтарной, малеиновой, муравьиной, уксусной, пропионовой, фумаровой, лимонной, винной, молочной, бензойной, салициловой, глутаминовой, аспарагиновой, п-толуолсульфоной, бензолсульфоной, метансульфоной, этансульфоной, нафталинсульфоной, такой как 2-нафталинсульфоной, или гексановой кислоты. Фармацевтически приемлемая кислая аддитивная соль соединения формулы (I) может включать или представлять собой, например, гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, нитратную, фосфатную, сукцинатную, малеатную, формиатную, ацетатную, пропионатную, фумаратную, цитратную, тартратную, лактатную, бензоатную, салицилатную, глутаматную, аспартатную, п-толуолсульфонатную, бензолсульфонатную, метансульфонатную, этансульфонатную, нафталинсульфонатную (например, 2-нафталинсульфонатную) или гексаноатную соль.

**[0267]** Формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы (I) могут быть получены из соответствующих форм основных или кислых аддитивных солей соответственно. Например, соединение изобретения в форме кислой аддитивной соли может быть превращено в соответствующую свободную основную форму при обработке приемлемым основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т. п.). Соединение изобретения в форме основной аддитивной соли может быть превращено в соответствующую свободную кислоту добавлением приемлемой кислоты (например, хлористоводородной кислоты и т. п.).

**[0268]** 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), CAR-экспрессирующую натуральную киллерную клетку (клетку CAR-NK), CAR-экспрессирующий макрофаг (клетку CAR-M), химиотерапевтический агент, ингибитор иммунных контрольных точек, перенаправляющий Т-клетки агент, лучевую терапию, хирургическое вмешательство и



хлорамбуцил (Leukeran<sup>®</sup>), пипоброман (Amedel<sup>®</sup>, Vercyte<sup>®</sup>), триэтиленмеламин (Hemel<sup>®</sup>, Hexylen<sup>®</sup>, Hexastat<sup>®</sup>), Demethyldopan<sup>®</sup>, Desmethyldopan<sup>®</sup>, триэтилентиофосфорамин, темозолоимид (Temodar<sup>®</sup>), тиотепа (Thioplex<sup>®</sup>), бусульфан (Busilvex<sup>®</sup>, Myleran<sup>®</sup>), кармустин (BiCNU<sup>®</sup>), ломустин (CeeNU<sup>®</sup>), стрептозоцин (Zanosar<sup>®</sup>) и дакарбазин (DTIC-Dome<sup>®</sup>). Дополнительный пример алкилирующих агентов включает, без ограничений, оксалиплатин (Eloxatin<sup>®</sup>); мелфалан (также известный как L-ПАМ, L-сарколизин и фениламиноновый иприт, Alkeran<sup>®</sup>); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexylen<sup>®</sup>); кармустин (BiCNU<sup>®</sup>); бендамустин (Treanda<sup>®</sup>); бусульфан (Busulfex<sup>®</sup> и Myleran<sup>®</sup>); карбоплатин (Paraplatin<sup>®</sup>); темозоломид (Темодар<sup>®</sup> и Temodal<sup>®</sup>); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen<sup>®</sup>); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU<sup>®</sup>); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol<sup>®</sup> и Platinol<sup>®</sup>-AQ); хлорамбуцил (Leukeran<sup>®</sup>); циклофосфамид (Cytoxan<sup>®</sup> и Neosar<sup>®</sup>); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome<sup>®</sup>); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexylen<sup>®</sup>); ифосфамид (Ifex<sup>®</sup>) преднимустин; прокарбазин (Matulane<sup>®</sup>); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамину гидрохлорид, Mustargen<sup>®</sup>); стрептозоцин (Zanosar<sup>®</sup>); тиотепа (также известная как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, Thioplex<sup>®</sup>); циклофосфамид (Endoxan<sup>®</sup>, Cytoxan<sup>®</sup>, Neosar<sup>®</sup>, Procytox<sup>®</sup>, Revimmune<sup>®</sup>); и бендамустин HCl (Treanda<sup>®</sup>).

**[0272]** 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.

**[0273]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы включает эрлотиниб, gefitinиб, lapatinиб, vandetanиб, afatinиб, osimertиниб, лазертиниб,

мобоцетиниб, позиотиниб, криотиниб, 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 гефитиниб. 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 позиотиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой криотиниб. 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. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой мобоцетиниб.

5  
10  
15  
20  
25  
30

**[0274]** В определенных вариантах осуществления одна или более предшествующих противоопухолевых терапий включают карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин, винорелбин, доцетаксел, палбоциклиб, кризотиниб, ингибитор оси PD-(L)1, ингибитор EGFR, ингибитор c-Met, ингибитор HER2, ингибитор HER3, ингибитор HER4, ингибитор VEGFR, ингибитор AXL, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, мобоцетиниб, позиотиниб, криотиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб или любую их комбинацию.

**[0275]** Противоопухолевые терапии, которые могут применяться в комбинации с антителом к EGFR/c-Met (например, биспецифическим антителом) в способах

описания, включают любое одно или более из химиотерапевтических лекарственных средств или других противоопухолевых терапевтических средств, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические агенты представляют собой химические соединения, используемые в лечении онкологического заболевания, и

5 включают ингибиторы роста или другие цитотоксические агенты, и включают алкилирующие агенты, антиметаболические средства, ингибиторы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы роста сосудов и т. п. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN<sup>®</sup>); алкилсульфонаты, такие

10 как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида

15 гидроклорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевинны, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин,

20 даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромидин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты,

25 такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; средства,

30 угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митоган, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бизантрин; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан;

лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK<sup>®</sup>; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол;

5 митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представителей семейства таксоидов или таксанов, таких как паклитаксел (TAXOL<sup>®</sup>), доцетаксел (TAXOTERE<sup>®</sup>) 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;

10 винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR<sup>®</sup>), сунитиниб (SUTENT<sup>®</sup>), пазопаниб (VOTRIENT<sup>™</sup>), тоцераниб (PALLADIA<sup>™</sup>), вандетиниб (ZACTIMA<sup>™</sup>), цедираниб (RECENTIN<sup>®</sup>), регорафениб (BAY 73-4506), акситиниб (AG013736), лестауртиниб (CEP-701), эрлотиниб (TARCEVA<sup>®</sup>), гефитиниб (IRESSA<sup>®</sup>), афатиниб (BIBW 2992), лапатиниб (TYKERB<sup>®</sup>), нератиниб (HKI-272) и т. п., и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленного выше. Кроме того, данное определение

20 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<sup>®</sup>); 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.

30 **[0276]** В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR/c-Met (например, биспецифическое антитело) и один или более дополнительных терапевтических агентов (например, химиотерапевтических агентов) вводят одновременно. В других вариантах осуществления антитело и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят по отдельности (например, последовательно).

[0277] В отношении комбинированных терапий одно или более противоопухолевых средств можно вводить с использованием рекомендуемых доз и дозировок противоопухолевого агента.

### Субъекты

5 [0278] Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. Выражения «пациент, нуждающийся в этом» или «субъект, нуждающийся в этом» относятся к субъекту-млекопитающему, предпочтительно человеку, у которого диагностировано или имеется подозрение на заболевание и которому будет или было введено биспецифическое антитело к EGFR и к  
10 MET в соответствии со способом изобретения. «Пациент, нуждающийся в этом» или «субъект, нуждающийся в этом» включает тех субъектов, у которых уже отмечаются нежелательные физиологические изменения или заболевание, а также субъектов, склонных к физиологическим изменениям или заболеванию.

[0279] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет возраст 18 лет или  
15 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,  
20 60 лет или более, 65 лет или более, 70 лет или более или 75 лет или более.

[0280] 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,  
25 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.

[0281] В некоторых вариантах осуществления у субъекта был диагностирован КРР  
30 (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.

**[0282]** В определенных вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение.

5 **[0283]** В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал одну или более противоопухолевых терапий. В определенных вариантах осуществления одна или более предшествующих противоопухолевых терапий включают один или более химиотерапевтических агентов, ингибиторов контрольной точки, нацеленные противоопухолевые терапии или ингибиторы киназы или любую их комбинацию. В  
10 конкретных вариантах осуществления у субъекта наблюдается рецидив или резистентность к лечению одной или более предшествующими противоопухолевыми терапиями.

**[0284]** В некоторых вариантах осуществления субъект является резистентным или приобрел резистентность к ингибитору EGFR. Примерами ингибиторов EGFR, к  
15 которым рак может приобрести резистентность, являются антитела к EGFR цетуксимаб (ERBITUX<sup>®</sup>), пантинумаб (VECTIBIX<sup>®</sup>), матузумаб, нимотузумаб, низкомолекулярные ингибиторы EGFR эрлотиниб (TARCEVA<sup>®</sup>), gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>), EKB-569 (пелитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR), пан-ErbB и другие ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, лапатиниб (ингибитор EGFR и  
20 HER2), пелитиниб (ингибитор EGFR и HER2), вандетаниб (ZD6474, ZACTIMA<sup>™</sup>, 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  
25 (ингибитор EGFR, ErbB2, GEVGR и EphB4), CO-1686 (необратимый мутант-селективный ингибитор тирозинкиназы EGFR), AZD9291 (необратимый мутант-селективный ингибитор EGFR) и HKI-272 (нератиниб, необратимый ингибитор EGFR/ErbB2).

**[0285]** Для определения того, имеет ли субъект резистентность, приобретенную  
30 резистентность или предрасположенность к приобретению резистентности к противоопухолевой терапии, можно использовать различные качественные и/или количественные способы. Симптомы, которые могут быть связаны с резистентностью к противоопухолевой терапии, включают ухудшение или отсутствие улучшения состояния здоровья пациента, увеличение размера опухоли, прекращение или

замедление торможения роста опухоли и/или распространение клеток опухоли 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 противоопухолевой 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 уверенно идентифицировать симптомы, связанные с конкретным типом рака.

**[0286]** Примерами ингибиторов оси PD-(L)1 являются антитела, связывающие PD-1, такие как ниволумаб (OPDIVO<sup>®</sup>), пембролизумаб (KEYTRUDA<sup>®</sup>), синтилимаб, цемипликамаб (LIBTAYO<sup>®</sup>), триполимаб, тиснолизумаб, спартализумаб, камрелизумаб, достралимаб, генолимзумаб или цетрелимаб, или антитела, связывающиеся с PD-L1, такие как антитела к PD-L1, например, энвафолимаб, атезолизумаб (TECENTRIQ<sup>®</sup>), дурвалумаб (IMFINZI<sup>®</sup>) и авелумаб (BAVENCIO<sup>®</sup>).

**[0287]** Антитела можно приобрести через уполномоченного дистрибьютора или аптеку. Структуры аминокислотных последовательностей малых молекул можно найти в документах USAN и/или INN из реестра CAS.

*Премедикация*

**[0288]** В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение, включающее антитело к EGFR/c-Met, также включает один или более вариантов премедикации. В некоторых вариантах осуществления премедикация включает антигистаминные препараты, жаропонижающие средства или глюкокортикоиды. В некоторых вариантах осуществления премедикация включает антигистаминный препарат. В некоторых вариантах осуществления премедикация включает жаропонижающее средство. В некоторых вариантах осуществления премедикация включает глюкокортикоид. В некоторых вариантах осуществления один или более вариантов премедикации выполняют так, как описано в таблице 1.

Таблица 1

Лекарственное средство	Доза	Путь введения
Антигистаминный препарат *	Дифенгидрамин (от 25 до 50 мг) или эквивалент	В/в
		Перорально
Жаропонижающее средство *	Ацетаминофен (от 650 до 1000 мг)	В/в
		Перорально
Глюкокортикоид †	Дексаметазон (10 мг), или метилпреднизолон (40 мг), или эквивалент	В/в
		Перорально

\* Требуется при всех дозах.

† Требуется при начальной дозе (неделя 1, дни 1 и 2); необязательно для последующих доз.

**Варианты осуществления**

1. Способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met), включающий введение субъекту
  - a) дексаметазона
  - b) монтелукаста или
  - c) метотрексата.
2. Способ по варианту осуществления 1, в котором антитело содержит:

- а) первый домен, который специфически связывает 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
- 5 б) второй домен, который специфически связывает с-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.
3. Способ по варианту осуществления 2, в котором первый домен содержит 10 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.
- 15 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 20 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 25 содержит биантеннарную 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 2240 мг.
10. Способ по варианту осуществления 9, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг, около 1050 мг, около 1400 мг, около 1600 мг или около 2240 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.
- 5 13. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 700 мг.
- 13a. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 1600 мг.
- 13b. Способ по варианту осуществления 10, в котором антитело вводят в дозе около 2240 мг.
- 10 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.
- 15 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, в котором субъекту, получающему лечение антителом к EGFR/c-Met, дополнительно вводят один или более химиотерапевтических агентов.
- 20 19. Способ по варианту осуществления 18, в котором один или более химиотерапевтических агентов содержат ингибитор тирозинкиназы (ТКИ).
20. Способ по варианту осуществления 18, в котором один или более химиотерапевтических агентов включают лазертиниб, осимертиниб, капматиниб или мобоцертиниб.
- 25 20a. Способ по варианту осуществления 20, в котором один или более химиотерапевтических агентов включают лазертиниб.

- 20b. Способ по варианту осуществления 20, в котором лазертиниб вводят в дозе 240 мг.
- 20с. Способ по варианту осуществления 20, в котором один или более химиотерапевтических агентов включают осимертиниб.
- 5 20d. Способ по варианту осуществления 20, в котором один или более химиотерапевтических агентов включают мобоцеттиниб.
- 20е. Способ по варианту осуществления 20, в котором один или более химиотерапевтических агентов включают капматиниб.
- 10 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1–20, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), эпителиально-клеточный рак, рак молочной железы, рак яичника, рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, легочную аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак анального канала, рак предстательной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак
- 15 поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, рак влагалища, рак шейки матки, рак селезенки, рак яичка, рак желудка, рак тимуса, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному (HCC) или спорадическую или наследственную папиллярную почечно-клеточную карциному (PRCC), плоскоклеточную
- 20 карциному головы и шеи (HNSCC).
22. Способ по варианту осуществления 21, в котором рак представляет собой НМРЛ.
- 22а. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 21 или 22, в котором рак связан с делецией экзона 19 EGFR.
- 25 22b. Способ по любому из вариантов осуществления 1, 21 или 22, в котором рак связан с мутацией L858R.
23. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором у субъекта диагностирован левосторонний метастатический колоректальный рак (МКРР).
24. Способ по любому из вариантов осуществления 1–22, в котором у субъекта
- 30 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.
- 5 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 противоопухолевыми терапиями.
- 10 28a. Способ по варианту осуществления 28, в котором предшествующая противоопухолевая терапия представляет собой осимертиниб.
- 28b. Способ по варианту осуществления 28, в котором предшествующая противоопухолевая терапия представляет собой химиотерапию препаратами платины.
- 15 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1–28, в котором возраст субъекта составляет 18 лет или более.
30. Способ по любому из вариантов осуществления 1–29, дополнительно включающий проведение субъекту премедикации одним или более из антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств или
- 20 глюкокортикоидов.
- 30a. Способ по варианту осуществления 30, в котором премедикация включает антигистаминный препарат.
- 30b. Способ по варианту осуществления 30, в котором премедикация включает жаропонижающее средство.
- 25 30c. Способ по варианту осуществления 30, в котором премедикация включает глюкокортикоид.
31. Способ по любому из вариантов осуществления 1–30, в котором метотрексат вводят в период от 5 дней до 1 дня до введения антитела к EGFR/c-Met.
32. Способ по варианту осуществления 31, в котором метотрексат вводят в дозе
- 30 25 мг.

33. Способ по любому из вариантов осуществления 1–30, в котором монтелукаст вводят ежедневно в период, начинающийся за 4 дня до введения антитела к EGFR/c-Met.
34. Способ по варианту осуществления 33, в котором монтелукаст вводят 5 раз.
- 5 35. Способ по варианту осуществления 33, в котором монтелукаст вводят в дозе 10 мг.
36. Способ по любому из вариантов осуществления 30–35, дополнительно включающий введение дексаметазона внутривенно в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, причем дексаметазон вводят за 45–60 минут до введения антитела к EGFR/c-Met.
- 10 37. Способ по варианту осуществления 36, в котором дексаметазон вводят внутривенно в дозе 10 мг.
38. Способ по любому из вариантов осуществления 1–30, в котором пероральный дексаметазон вводят за 1 день до введения антитела к EGFR/c-Met.
- 15 39. Способ по варианту осуществления 38, в котором пероральный дексаметазон вводят в суммарной суточной дозе 8 мг.
40. Способ по любому из вариантов осуществления 38–39, дополнительно включающий внутривенное введение дексаметазона в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, причем дексаметазон вводят внутривенно в дозе от 10 до 20 мг.
- 20 41. Способ по варианту осуществления 40, в котором дексаметазон вводят в дозе 20 мг в первый день и 10 мг во второй день.
42. Способ по любому из вариантов осуществления 1–41, дополнительно включающий проведение премедикации одним или более из антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств или глюкокортикоидов.
- 25 43. Способ по варианту осуществления 42, в котором премедикация включает дифенгидрамин.

44. Способ по варианту осуществления 43, в котором дифенгидрамин вводят в дозе от 25 до 50 мг.
45. Способ по варианту осуществления 42, в котором премедикация включает ацетаминофен.
- 5 46. Способ по варианту осуществления 45, в котором ацетаминофен вводят в дозе от 650 до 1000 мг.

**Пример 1. Применение метотрексата, монтелукаста или дексаметазона для снижения инфузионных реакций, связанных с амивантамабом**

10 **ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

[0289] Основной целью является оценка эффективности профилактики метотрексатом, монтелукастом или дексаметазоном перед введением лазертиниба и внутривенной инфузией амивантамаба для снижения частоты и/или тяжести ИР.

**ОБЩИЙ ДИЗАЙН**

15 [0290] Это открытое многоцентровое исследование для подтверждения концепции среди участников, имеющих НМРЛ с делецией экзона 19 EGFR или с мутацией L858R, у которых заболевание прогрессировало во время или после предшествующей химиотерапии осимертинибом и во время или после химиотерапии препаратами платины, и которым может быть полезна комбинированная терапия внутривенным

20 амивантамабом + лазертинибом. В исследовании участники будут получать стандартную профилактику антигистаминным препаратом, жаропонижающим средством и глюкокортикоидом.

[0291] В исследовании три когорты.

- 25 ● Когорта А: участникам будут вводить перорально дексаметазон (4 мг) два раза в день (суммарная суточная доза 8 мг) в день -1 (цикл 1) до начала комбинированной терапии лазертинибом и внутривенным амивантамабом в дополнение ко всей остальной стандартной премедикации.
- 30 ● Когорта В: участникам будут вводить перорально монтелукаст (10 мг) утром в дни -4, -3, -2, -1 и Ц1Д1 (всего 5 доз) до начала комбинированной терапии лазертинибом и внутривенным амивантамабом.

- Когорта С: участникам будут вводить разовую дозу метотрексата 25 мг подкожно (п/к) в любой день периода между днем -7 и днем -3 (цикл 1) до начала комбинированной терапии лазертинибом и внутривенным амивантамабом.

5 [0292] Исследуемые препараты будут вводить в дополнение ко всем другим препаратам стандартной премедикации.

## ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

10 [0293] Скрининг для поиска пригодных для исследования участников будет проводиться в течение 28 дней до введения лазертиниба и внутривенного амивантамаба. Критерии включения и исключения для регистрации участников в исследовании описаны ниже.

### Критерии включения:

15 [0294] Возраст  $\geq 18$  лет (или установленный законом возраст согласия в юрисдикции, в которой проводится исследование) на момент получения информированного согласия.

[0295] У участника должен быть распространенный или метастатический НМРЛ.

20 [0296] Прогрессирование заболевания во время или после предшествующего лечения осимертинибом и химиотерапии препаратами платины. Допускается предшествующее применение ТКИ EGFR первого или второго поколения, если его вводили до осимертиниба.

25 [0297] Ранее выявленный НМРЛ с мутацией EGFR (делеция экзона 19 EGFR или L858R) (выявленный локально в лаборатории, сертифицированной согласно «Поправкам к закону о совершенствовании клинических лабораторий» [CLIA] [или эквивалентной]).

[0298] Оценка 0 или 1 общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D, Group Chair (Oken, 1982)).

[0299] У субъектов должны быть следующие функциональные характеристики органов и костного мозга:

30 [0300] а) гемоглобин  $\geq 9$  г/дл;

[0301] б) АЧН  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;

[0302] в) тромбоциты  $\geq 75 \times 10^9$ /л;

[0303] д) АСТ и АЛТ  $\leq 3 \times$  ВГН;

**[0304]** е) общий билирубин  $1,5 \times \text{ВГН}$ ; субъекты с синдромом Жильбера могут быть зарегистрированы, если

**[0305]** конъюгированный билирубин в пределах нормальных границ;

**[0306]** f) расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) на основе формулы с 4 переменными для модифицированной диеты при заболевании почек (MDRD) (см. приложение 5)  $> 30$  мл/мин.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГРУППЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ**

**[0307]** Распространенный НМРЛ с мутацией экзона 19 EGFR или L858R с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии осимертинибом и двухкомпонентной химиотерапии препаратами платины и желание продолжать исследуемую терапию внутривенным амивантамабом + лазертинибом, как определено исследователем.

**[0308]** Описание исследуемых препаратов.

**[0309]** Метотрексат

**[0310]** Метотрексат (MTX) [N-[4-[[[2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота] является одобренным FDA антагонистом фолиевой кислоты, показанным для лечения ревматоидного артрита. MTX представляет собой антиметаболит, широко используемый в химиотерапии и в качестве иммунодепрессанта при аутоиммунных заболеваниях.

**[0311]** Метотрексат ингибирует редуктазу дигидрофолиевой кислоты, препятствуя синтезу, репарации и клеточной репликации ДНК. К этому действию метотрексата, как правило, более чувствительны активно пролиферирующие ткани, такие как злокачественные клетки, костный мозг, фетальные клетки, слизистая оболочка щек и кишечника, а также клетки мочевого пузыря.

**[0312]** Механизм действия при ревматоидном артрите неизвестен; препарат может влиять на иммунную функцию путем ингибирования фермента аминоксидазкарбоксамидорибозидтрансформилазы, что приводит к замедлению метаболизма аденозина и гуанина и накоплению аденозина; и за счет противовоспалительного действия аденозина приводит к подавлению активации Т-клеток, понижающей регуляции В-клеток, повышению чувствительности активированных CD-95 Т-клеток; и подавлению активности метилтрансферазы,

ингибированию связывания интерлейкина-1-бета с его рецептором на клеточной поверхности.

**[0313]** Монтелукаст

5 **[0314]** Монтелукаст — это пероральный препарат, одобренный FDA для лечения хронической астмы, а также для профилактики и предупреждения бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой. Он также одобрен для облегчения симптомов как сезонного, так и круглогодичного аллергического ринита.

**[0315]** Монтелукаст ингибирует опосредованное тучными клетками высвобождение лейкотриенов и может быть использован для уменьшения воспаления и бронхоспазма.

10 **[0316]** Монтелукаст является высокоселективным антагонистом лейкотриеновых рецепторов, который с высокой аффинностью связывается с лейкотриенами, выделяемыми клетками различных типов, включая тучные клетки, и участвующими в воспалительном процессе, который может вызывать признаки и симптомы астмы и аллергического ринита. Лейкотриеновые рецепторы находятся в клетках дыхательных путей, таких как макрофаги и клетки гладких мышц. При связывании с  
15 лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст ингибирует физиологические эффекты лейкотриенов (такие как отек дыхательных путей, сокращение гладких мышц и нарушение нормальной клеточной активности). Это служит логическим обоснованием потенциального уменьшения монтелукастом симптоматики (например, одышки),  
20 связанной с ИР, при лечении амивантамабом.

**[0317]** Дексаметазон

**[0318]** Дексаметазон представляет собой синтетический адренокортикальный стероид, доступный в лекарственных формах для перорального и внутривенного введения, одобренных FDA для лечения аллергических состояний. Дексаметазон  
25 (10 мг) для внутривенного введения является стандартной премедикацией, назначаемой всем пациентам, получающим амивантамаб внутривенно. В этом исследовании будет исследована роль усиленной предварительной стероидной нагрузки для снижения частоты возникновения ИР при внутривенном введении амивантамаба.

**[0319]** Исследуемые препараты, дексаметазон, монтелукаст и метотрексат, будут  
30 оценены на предмет частоты возникновения ИР до введения фоновой противоопухолевой комбинированной схемы лечения лазертинибом плюс внутривенный амивантамаб.

**[0320]** Исследуемые препараты будут водить в дополнение ко всем остальным препаратам стандартной премедикации. Рекомендуется стандартная премедикация

антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и/или глюкокортикоидами, включая премедикацию дексаметазоном в дозе 10 мг в/в, при внутривенном введении начальной дозы амивантамаба (неделя 1, дни 1 и 2).

**[0321]** Краткое описание графика проведения мероприятий приведено в таблице 2.

5 Предлагаемый порядок введения показан в таблицах 3–5.

Таблица 2. Краткое описание графика проведения мероприятий

Период исследования	Скрининг	Профилактическое введение					Лечение (28 дней/цикл)									Конец исследования	Примечания
		от -7 до -3 Ц1Д1	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15		
День цикла		от -7 до -3 Ц1Д1	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15		
Период времени для визита (дни)	от -28 до -6	от -7 до -3					—		±1	±2			±1		±3	0	
<b>ВВЕДЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ по когортам</b>																	
А: дексаметазон перорально						X											Когорта А: дексаметазон (4 мг) п/о два раза в сутки (всего 8 мг), цикл 1, день (-1)
В: монтелукаст			X	X	X	X	X										Когорта В: монтелукаст (10 мг) п/о один раз в сутки в течение 5 дней с завершением в Ц1Д1.
С: метотрексат		X															Когорта С: метотрексат вводят только один раз в любое время от -7 до -3 Ц1Д1
<b>ВВЕДЕНИЕ ФОНОВОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ</b>																	
Лазертиниб																	Один раз в сутки перорально
Амивантамаб внутривенно							X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВВОДИМЫЕ ПЕРЕД ИНФУЗИЕЙ</b>																	

Период исследования	Скрининг	Профилактическое введение						Лечение (28 дней/цикл)						Конец исследования	Примечания	
		от -7 до -3 Ц1Д1	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15			1
День цикла																
Период времени для визита (дни)	от -28 до -6	от -7 до -3					—	±1	±2		±1		±3		0	
Дексаметазон внутривенно (10 мг)							X	X								Дексаметазон внутривенно (10 мг) за 45–60 минут до в/в введения амивантамаба (Ц1Д1 и Ц1Д2).
Дифенгидрамин							X	X			X	X	X	X		Дифенгидрамин (от 25 до 50 мг) или эквивалент. Внутривенно за 15–30 минут до в/в введения амивантамаба (все циклы, все когорты) или дифенгидрамин (от 25 до 50 мг) или эквивалент перорально за 30–60 минут до в/в введения амивантамаба (все циклы, все когорты).
Парацетамол или ацетаминофен							X	X			X	X	X	X		Парацетамол (ацетаминофен от 650 до 1000 мг) или эквивалент в/в за 15–30 минут до в/в введения амивантамаба (все циклы, все когорты).

Таблица 3. Предлагаемый порядок введения в когорте А

Лекарственное средство	Доза	Путь введения	Рекомендуемый период времени для введения дозы
Исследуемое лечение	Дексаметазон 4 мг два раза в сутки (суммарная суточная доза 8 мг)	Перорально	За 1 день до первой инфузии амивантамаба в день -1 (цикл 1)
Глюкокортикоид	Дни 1 и 2 цикла 1: дексаметазон (10 мг)	В/в	Начиная за 60–90 минут до инфузии амивантамаба
Жаропонижающее средство	Парацетамол (ацетаминофен) от 650 до 1000 мг (или эквивалент)*	Внутривенно или перорально	Начиная за 15–30 минут до инфузии амивантамаба
Антигистаминный препарат	Дифенгидрамин 25 мг или эквивалент*	Внутривенно или перорально	
Фоновая противоопухолевая терапия	Лазертиниб 240 мг	Перорально	Лазертиниб следует принимать не более чем за 15 минут до начала каждой инфузии амивантамаба. Лазертиниб следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день с интервалом приблизительно 24 часа, если возможно
Фоновая противоопухолевая терапия	Амивантамаб	В/в	1050 мг (для пациентов < 80 кг) или 1400 мг (для пациентов ≥ 80 кг) один раз в неделю в течение 4 недель, затем каждые 2 недели.  Начальную дозу внутривенного амивантамаба (цикл 1, дни 1 и 2) вводят дробно в течение 2 дней (например, цикл 1 день 1 [350 мг] и цикл 1 день 2 [оставшаяся часть дозы]).

\* Требуемая премедикация для амивантамаба

Таблица 4. Предлагаемый порядок введения в когорте В

Лекарственное средство	Доза	Путь введения	Рекомендуемый период времени для введения дозы
Исследуемое лечение	Монтелукаст 10 мг	Перорально	Монтелукаст принимают утром в дни -4, -3, -2, -1 и Ц1Д1 (всего 5 доз). Монтелукаст следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день с интервалом приблизительно 24 часа, если возможно
Глюкокортикоид	Дни 1 и 2 цикла 1: дексаметазон (10 мг)	В/в	Начиная за 60–90 минут до инфузии амивантамаба
Жаропонижающее средство	Парацетамол (ацетамино-фен) от 650 до 1000 мг	Внутривенно или перорально	Начиная за 15–30 минут до инфузии амивантамаба

Лекарственное средство	Доза	Путь введения	Рекомендуемый период времени для введения дозы
	(или эквивалент)*		
Антигистаминный препарат	Дифенгидрамин 25 мг или эквивалент*	Внутривенно или перорально	
Фоновая противоопухолевая терапия	Лазертиниб 240 мг	Перорально	Лазертиниб следует принимать не более чем за 15 минут до начала каждой инфузии амивантамаба. Лазертиниб следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день с интервалом приблизительно 24 часа, если возможно
Фоновая противоопухолевая терапия	Амивантамаб	В/в	1050 мг (для пациентов < 80 кг) или 1400 мг (для пациентов ≥ 80 кг) один раз в неделю в течение 4 недель, затем каждые 2 недели.  Начальную дозу внутривенного амивантамаба (цикл 1, дни 1 и 2), вводят дробно в течение 2 дней (например, цикл 1 день 1 [350 мг] и цикл 1 день 2 [оставшаяся часть дозы]).

\* Требуемая премедикация для амивантамаба

Таблица 5. Предлагаемый порядок введения в когорте С

Лекарственное средство	Доза	Путь введения	Рекомендуемый период времени для введения дозы
Исследуемое лечение	Метотрексат 25 мг	Подкожно	Разовая доза в любой день между днем -7 и днем -3 (цикл 1) перед комбинированной терапией лазертинибом и в/в амивантамабом.
Глюкокортикоид	Дни 1 и 2 цикла 1: дексаметазон (10 мг)	В/в	Начиная за 60–90 минут до инфузии амивантамаба
Жаропонижающее средство	Парацетамол (ацетамино-фен) от 650 до 1000 мг (или эквивалент)*	Внутривенно или перорально	Начиная за 15–30 минут до инфузии амивантамаба
Антигистаминный препарат	Дифенгидрамин 25 мг или эквивалент*	В/в	
Фоновая противоопухолевая терапия	Лазертиниб 240 мг	Перорально	Лазертиниб следует принимать не более чем за 15 минут до начала каждой инфузии амивантамаба. Лазертиниб следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день с интервалом приблизительно 24 часа, если возможно
Фоновая противоопухолевая терапия	Амивантамаб	В/в	1050 мг (для пациентов < 80 кг) или 1400 мг (для пациентов ≥ 80 кг) один раз в неделю в течение 4 недель, затем каждые 2 недели.  Начальную дозу внутривенного

Лекарственное средство	Доза	Путь введения	Рекомендуемый период времени для введения дозы
			амивантамаба (цикл 1, дни 1 и 2) вводят дробно в течение 2 дней (например, цикл 1 день 1 [350 мг] и цикл 1 день 2 [оставшаяся часть дозы]).

\* Требуемая премедикация для амивантамаба

### Корректировка дозы

- 5 **[0322]** Дозы для внутривенного амивантамаба или лазертиниба могут быть скорректированы, если это определено компетентным персоналом исследовательского центра. Если сочтено, что наблюдаемая токсичность связана с внутривенным амивантамабом или лазертинибом, то предпочтительно должна быть скорректирована доза вызвавшего ее агента.
- 10 **[0323]** В некоторых вариантах осуществления, когда требуется корректировка дозы, она может происходить, как указано ниже (таблица 6).

Таблица 6. Корректировка дозы лазертиниба и внутривенного амивантамаба

Уровень дозы комбинации	Доза лазертиниба (мг)	Доза в/в амивантамаба (мг) (доза для < 80 кг / доза для ≥ 80 кг)
1	240	1050/1400
2	160	1050/1400
3	160	700/1050
4	80	700/1050
5	Прекратить	1050/1400

- 15 **[0324]** В некоторых вариантах осуществления, если приостановка лечения лазертинибом или в/в амивантамабом сочтена клинически показанной, решение о приостановке лечения лазертинибом или в/в амивантамабом может основываться на наблюдаемой токсичности и вероятности того, что токсичность вызвана каким-либо из этих двух препаратов, исходя из профилей их безопасности.

- 20 **[0325]** В некоторых вариантах осуществления, если приостановлено лечение обоими препаратами и его нужно возобновить, сначала можно возобновить лечение лазертинибом и принимать его в течение приблизительно 7 дней до следующей внутривенной инфузии амивантамаба.

## Лечение инфузионных реакций

**[0326]** Участникам, которые испытывают ранние симптомы ИР, проявляющиеся, без ограничений, ознобом, тошнотой, одышкой, приливами жара, дискомфортом в грудной клетке, рвотой или любыми другими симптомами во время инфузии, можно прервать инфузию, при наличии показаний, и провести симптоматическое лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 7. При введении начальной дозы амивантамаба внутривенно (цикл 1, дни 1 и 2) прерывание инфузии может быть рекомендовано даже при легких симптомах для предотвращения более тяжелых проявлений ИР.

10 Таблица 7. Лечение инфузионных реакций

Степень токсичности*	Лечение	Премедикация при последующем введении дозы
<b>Степень 1 или 2</b>		
<b>Степень 1.</b> Легкая реакция	<ul style="list-style-type: none"> <li>При подозрении на ИР прервать в/в инфузию амивантамаба и наблюдать за состоянием пациента до исчезновения симптомов реакции.</li> </ul>	Антигистаминный препарат, жаропонижающее средство и глюкокортикоид
<b>Степень 2.</b> Реакция от легкой до умеренной; терапия или инфузия прервана, но ответ на симптоматическое лечение следует незамедлительно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возобновить инфузию со скоростью 50% от скорости инфузии, при которой произошла реакция.</li> <li>Если через 30 минут не появятся дополнительные симптомы, скорость инфузии может быть увеличена.</li> <li>Включить кортикостероид в премедикацию перед введением последующей дозы.</li> </ul>	Антигистаминный препарат, жаропонижающее средство и глюкокортикоид  Если субъект испытывает озноб и дрожь, рассмотреть применение меперидина.
<b>Степень 3</b> Тяжелая реакция  Степень 3: более длительная (т. е. медленно реагирует на симптоматическое лечение и/или кратковременное прерывание инфузии); рецидив	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прервать в/в инфузию амивантамаба и назначить поддерживающие лекарственные средства. Наблюдать за пациентом до исчезновения симптомов реакции.</li> <li>Возобновить инфузию со скоростью 50% от скорости инфузии, при которой произошла реакция.</li> </ul>	Рассмотреть окончательную отмену в/в амивантамаба исходя из тяжести симптомов. Необходимо обсудить со спонсором возможность последующего введения дозы.

Степень токсичности*	Лечение	Премедикация при последующем введении дозы
симптомов после первоначального улучшения; в случае других клинических осложнений (например, почечной недостаточности, инфильтратов в легких) показана госпитализация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если через 30 минут не появятся дополнительные симптомы, скорость инфузии может быть увеличена.</li> <li>• Включить кортикостероид в премедикацию перед введением последующей дозы. При рецидиве реакции 3-й степени тяжести окончательно прекратить в/в введение амивантамаба.</li> </ul>	
Степень 4: угрожающая жизни; показано средство, повышающее кровяное давление, или дыхательная поддержка аппаратом ИВЛ	Окончательно прекратить в/в введение амивантамаба	
Общие рекомендации	Могут быть использованы (после первого события) <b>профилактические лекарственные средства</b> , как описано в инструкции по медицинскому применению в/в амивантамаба. Во время внутривенной инфузии амивантамаба в помещении для инфузии или рядом с ним должны быть наготове соответствующий персонал (включая врача) и соответствующее оборудование для реанимации.	

\* В соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений NCI (CTCAE) версии 4.03

### Инфузионные реакции

- 5 [0327] Во время лечения различными моноклональными антителами к EGFR наблюдались инфузионные реакции. Инфузионные реакции также наблюдались во время лечения биспецифическими антителами к EGFR/MET. Тяжесть инфузионных реакций была различной.

**[0328]** Признаки и симптомы ИР могут включать озноб, одышку, прилив жара, тошноту, дискомфорт в грудной клетке, рвоту, тахикардию, гипотензию и повышенную температуру.

## 5 **Рекомендации по сопутствующей терапии**

### **[0329] Когорта метотрексата**

**[0330]** Противопоказанные виды терапии должны быть прекращены по меньшей мере за 3 недели или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче, до введения первой дозы исследуемого препарата (дексаметазона, монтелукаста или метотрексата).

**[0331]** Метотрексат противопоказан при беременности, алкоголизме или заболеваниях печени, синдромах иммунодефицита, дискразиях крови в анамнезе и гиперчувствительности к метотрексату (МТХ).

**[0332]** Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), салицилаты, триметоприм (ТМР), пенициллин, варфарин, вальпроат, ингибиторы протонной помпы, циклоспорин, цисплатин повышают риск токсического воздействия МТХ на кровь; аминогликозиды, неомицин, пробенецид снижают всасывание МТХ.

### **[0333] Лекарственные взаимодействия**

**[0334]** Аспирин, НПВС и стероиды: одновременное применение может повышать уровни метотрексата и продлевать время его нахождения в сыворотке и вызывать повышенную токсичность.

**[0335]** Ингибиторы протонной помпы: одновременное применение может повышать уровни метотрексата и продлевать время его нахождения в сыворотке и вызывать повышенную токсичность.

**[0336]** Пероральные антибиотики

**[0337]** Гепатотоксины

**[0338]** Теофиллин

**[0339]** Фолиевая кислота и антифолаты

**[0340]** Меркаптопурин

**[0341]** Закись азота

**[0342]** Поскольку метотрексат обладает высокой степенью связывания с белками плазмы, любое лекарственное средство, которое вытесняет метотрексат из белков, может повышать его уровень в крови.

**[0343] Когорта монтелукаста**

**[0344]** Монтелукаст противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к препарату или его компонентам в анамнезе. Пациентам с фенилкетонурией (ФКУ) следует соблюдать осторожность при лечении средствами, содержащими фенилаланин.

5 **[0345] Лазертиниб и в/в амивантамаб**

**[0346]** Во время исследования запрещены следующие сопутствующие лекарственные средства и виды терапии:

**[0347]** Любая химиотерапия, противоопухолевая терапия (кроме лазертиниба и в/в амивантамаба) или экспериментальная терапия.

10 **[0348]** Следует избегать сопутствующего применения лекарственных средств, растительных добавок и/или продуктов питания с известным мощным стимулирующим или ингибирующим воздействием на активность CYP3A4/A5. Лекарственные средства, которые являются мощными ингибиторами активности CYP3A4, должны были быть отменены в течение соответствующего периода до введения лазертиниба.

15 **[0349]** Лазертиниб является ингибитором Р-гликопротеина (Р-gp), белка множественной лекарственной устойчивости 4 (MRP4), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и транспортера органических катионов-1 (OCT1). Поэтому сопутствующее применение лекарственных средств, растительных добавок и/или продуктов питания, содержащих субстраты Р-gp, MRP4, BCRP или OCT1, не  
20 рекомендуется.

**[0350]** Лазертиниб обладает потенциалом обратимого и зависящего от времени ингибирования CYP3A4. Перед введением лазертиниба должно быть прекращено применение лекарственных средств, являющихся субстратами CYP3A4.

25 **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ**

**[0351]** Основной целью является оценка эффективности профилактики метотрексатом монтелукастом или дексаметазоном перед применением лазертиниба и внутривенной инфузией амивантамаба для снижения ИР при введении первой дозы. Первичной конечной точкой является частота ИР, возникающих в день 1 цикла 1 после  
30 проведения комбинированной терапии лазертинибом и в/в амивантамабом. Признаки и симптомы ИР могут включать озноб, одышку, прилив жара, тошноту, дискомфорт в грудной клетке, рвоту, тахикардию, гипотонию и/или повышенную температуру.

**[0352]** Во время в/в инфузии амивантамаба субъекты должны клинически наблюдаться через регулярные промежутки времени (включая оценку до начала инфузии). В течение 30 минут до в/в введения амивантамаба следует измерить показатели жизненно важных функций организма. Показатели жизненно важных функций организма также следует измерять в день 1 цикла 1 через 2 часа  $\pm$  15 минут после в/в введения амивантамаба. Наблюдение должно включать измерения пульса/частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры, частоты дыхания и насыщения кислородом.

**[0353]** Вторичными конечными точками являются частота и тяжесть отдельных НЯ, связанных с признаками и симптомами ИР (озноб, одышка, прилив жара, тошнота, дискомфорт в грудной клетке, рвота, тахикардия, гипотензия, повышенная температура), как определено критериями NCI CTCAE версии 5.0, в течение дня 1 цикла 1, частота и тяжесть этих НЯ при последующем введении в течение до 3 месяцев, тяжесть инфузионных реакций, частота других НЯ и медиана продолжительности инфузии лекарственных средств перед инфузией амивантамаба, в/в инфузии амивантамаба, лекарственных средств после инфузии амивантамаба, ответ опухоли на лечение по оценке исследователя и продолжительность ответа.

**[0354]** В этом исследовании не оценивается фоновая противоопухолевая терапия (в/в амивантамаб и лазертиниб), однако оценка ответов для солидных опухолей будет проводиться в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 (European Journal of Cancer 45 (2009) 228–247).

## **ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ**

**[0355]** Безопасность исследуемых препаратов (метотрексат, монтелукаст и дексаметазон) будет оцениваться с помощью физикальных обследований, клинических лабораторных анализов, показателей жизненно важных функций, электрокардиограмм, мониторинга нежелательных явлений (НЯ) и применения сопутствующих лекарственных средств.

**[0356]** Безопасность фоновой противоопухолевой терапии (в/в амивантамаб и лазертиниб) будет оцениваться с помощью физикальных обследований, клинических лабораторных анализов, показателей жизненно важных функций, электрокардиограмм, мониторинга нежелательных явлений (НЯ) и применения сопутствующих лекарственных средств.

[0357] В течение первых трех месяцев лечения и до конца исследования будет проводиться активный надзор за безопасностью, а также пассивный надзор за безопасностью, в ходе которых исследовательские центры смогут наблюдать за пациентами для оценки заболевания и безопасности в соответствии с местной практикой во время открытого клинического исследования.

## СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

[0358] Первичная гипотеза этого исследования заключается в том, что благодаря профилактическому лечению дексаметазоном, метотрексатом или монтелукастом частота ИР при внутривенном введении амивантамаба в день 1 цикла 1 будет снижена.

[0359] В этом исследовании нулевая гипотеза о том, что истинная частота ИР составляет 0,67 или выше, будет проверена на соответствие односторонней альтернативе для каждой когорты профилактики.

[0360] Для определения размера выборки будет использован двухэтапный дизайн Саймона (Simon, 1989) отдельно для каждой когорты. Каждая когорта может быть расширена.

[0361] Первичной конечной точкой является частота ИР, возникающих в день 1 цикла 1 после проведения комбинированной терапии лазертинибом и в/в амивантамабом. Основной анализ частоты ИР будет выполняться после того, как последний субъект получит первую инфузию, или в конце исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Для основного анализа будет использована популяция пациентов, получивших лечение. Для когорт будет рассчитана частота ИР вместе с 95%-м доверительным интервалом.

[0362] Вторичными конечными точками являются частота и тяжесть отдельных признаков и симптомов НЯ при ИР (озноб, одышка, прилив жара, тошнота, дискомфорт в грудной клетке, рвота, тахикардия, гипотензия, повышенная температура), возникших в день 1 цикла 1 и при последующих в/в введениях амивантамаба в течение до 3 месяцев, тяжесть инфузионных реакций, частота возникновения других нежелательных явлений, частота ИР после последующих введений, медиана продолжительности времени инфузии лекарственных средств перед инфузией амивантамаба, в/в инфузии амивантамаба и лекарственных средств после инфузии амивантамаба, частота объективного ответа (ORR) и продолжительность ответа по оценке исследователя.

[0363] Анализ вторичной конечной точки ORR с подтвержденными наилучшими общими ответами будут проводить приблизительно через 12 недель после того, как

последний субъект получит первую инфузию, или в конце исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. ORR определяют как долю субъектов, которые достигли либо полного (CR), либо частичного (PR) ответа в соответствии с оценкой исследователя по критериям RECIST версии 1.1. Наблюдаемые ORR наряду с их 5 двусторонними точными 95%-ми доверительными интервалами будут приведены для каждой когорты при необходимости.

**[0364]** Продолжительность ответа будут оценивать методом Каплана — Мейера и рассчитывать как время от исходного ответа CR или PR до прогрессирования заболевания (PD) или летального исхода по причине основного заболевания, в 10 зависимости от того, что произойдет раньше, только для субъектов, которые достигли CR или PR.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения частоты или тяжести инфузионных реакций (ИР) у субъекта, получающего лечение антителом к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), включающий введение субъекту
- 5
- a) дексаметазона,
  - b) монтелукаста или
  - c) метотрексата.
- 10 2. Способ по п. 1, в котором антитело содержит:
- a) первый домен, который специфически связывает EGFR, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1), HCDR2, HCDR3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1), LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными
  - 15 последовательностями SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно; и
  - b) второй домен, который специфически связывает с-Met, содержащий HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 и 12 соответственно.
- 20 3. Способ по п. 1 или 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.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором антитело содержит первую тяжелую
- 25 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.

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором биспецифическое антитело представляет собой амивантамаб.
8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором антитело вводят в дозе около 1050 мг, около 1400 мг, около 1600 мг и около 2240 мг.
- 5 9. Способ по п. 8, в котором антитело вводят в дозе около 1400 мг.
10. Способ по п. 8, в котором антитело вводят в дозе около 1050 мг.
11. Способ по п. 8, в котором антитело вводят в дозе около 1600 мг.
12. Способ по п. 8, в котором антитело вводят в дозе около 2240 мг.
13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором антитело вводят один раз в неделю или один раз в две недели.
- 10 14. Способ по п. 13, в котором антитело вводят один раз в неделю в течение первых 4 недель и впоследствии каждые 2 недели.
15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором антитело вводят в качестве монотерапии.
- 15 16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором субъекту, получающему лечение антителом к EGFR/c-Met, дополнительно вводят один или более химиотерапевтических агентов.
17. Способ по п. 16, в котором один или более химиотерапевтических агентов содержат ингибитор тирозинкиназы (TKI).
- 20 18. Способ по п. 17, в котором один или более химиотерапевтических агентов содержат лазертиниб.
19. Способ по п. 17, в котором один или более химиотерапевтических агентов содержат осимертиниб.
20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором метотрексат вводят за 3–7 дней до введения антитела к EGFR/c-Met.
- 25 21. Способ по п. 20, в котором метотрексат вводят в дозе 25 мг.

22. Способ по любому из пп. 1–19, в котором монтелукаст вводят ежедневно в период, начинающийся за 4 дня до введения антитела к EGFR/c-Met.
23. Способ по п. 22, в котором монтелукаст вводят 5 раз.
24. Способ по п. 23, в котором монтелукаст вводят в дозе 10 мг.
- 5 25. Способ по любому из пп. 20–24, дополнительно включающий введение дексаметазона внутривенно в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, причем дексаметазон вводят за 45–60 минут до введения антитела к EGFR/c-Met.
26. Способ по п. 25, в котором дексаметазон вводят внутривенно в дозе 10 мг.
- 10 27. Способ по любому из пп. 1–19, в котором пероральный дексаметазон вводят за 1 день до введения антитела к EGFR/c-Met.
28. Способ по п. 27, в котором пероральный дексаметазон вводят в суммарной суточной дозе 8 мг.
29. Способ по любому из пп. 27–28, дополнительно включающий внутривенное введение дексаметазона в первый и второй дни введения антитела к EGFR/c-Met, причем дексаметазон вводят внутривенно в дозе от 10 до 20 мг.
- 15 30. Способ по любому из пп. 1–29, дополнительно включающий проведение субъекту премедикации одним или более из антигистаминных препаратов, жаропонижающих средств или глюкокортикоидов.
- 20 31. Способ по п. 30, в котором премедикация включает дифенгидрамин.
32. Способ по п. 31, в котором дифенгидрамин вводят в дозе от 25 до 50 мг.
33. Способ по п. 30, в котором премедикация включает ацетаминофен.
34. Способ по п. 33, в котором ацетаминофен вводят в дозе от 650 до 1000 мг.