

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193117 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.11

(22) Дата подачи заявки
2020.05.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К EGFR/c-MET И 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR

(31) 62/847,563; 62/847,605

(32) 2019.05.14

(33) US

(86) PCT/IB2020/054594

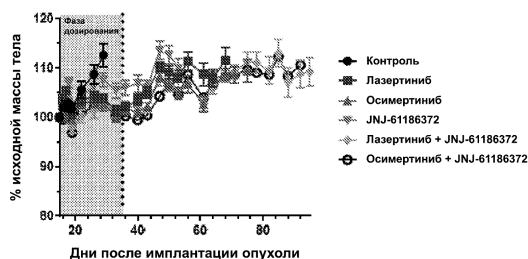
(87) WO 2020/230091 2020.11.19

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

(72) Изобретатель:
Лакерр Сильви, Лоренци Мэттью,
Мурс Шери (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям с использованием биспецифических антител к EGFR/c-Met и ингибиторов тирозинкиназы EGFR 3-го поколения.



202193117

A1

A1

202193117

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571750EA/026

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К EGFR/С-MET И 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США за номером 62/847,605, поданной 14 мая 2019 г., и по предварительной заявке на патент США за номером 62/847,563, поданной 14 мая 2019 г. Описание каждой из упомянутых выше заявок полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который подается в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла JBI6093USNP1SEQLIST.TXT и датой создания 30 апреля 2020 г., размер 22 Кб. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям с использованием биспецифических антител к EGFR/с-Met и ингибиторов тирозинкиназы EGFR 3-го поколения

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

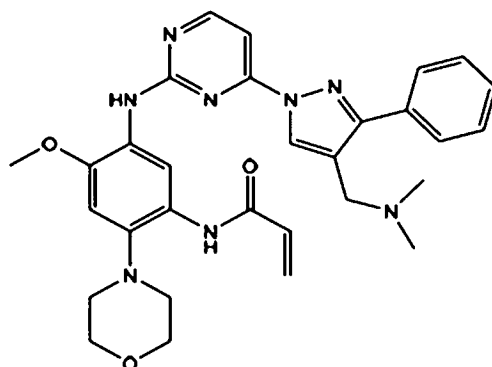
Специфические роли как EGFR, так и с-Met рецепторов при раке хорошо известны, что делает данные мишени привлекательными для комбинированной терапии. Оба рецептора передают сигнал через одни и те же пути выживания и антиапоптоза ERK и АКТ, и их экспрессия часто повышается в качестве механизма сопротивления любой монотерапии; таким образом, одновременное ингибирование пары может ограничивать потенциал активации компенсаторного пути и таким образом синергически ингибировать стимулирующий рост опухоли сигнал и повышать общую клиническую эффективность.

Рецидивы или устойчивость к существующим терапевтическим средствам являются обычным явлением. Таким образом, существует потребность в улучшенных терапевтических средствах или комбинации терапевтических средств и биомаркерах стратификации пациентов для разработки более эффективного лечения заболевания, такого как EGFR или с-Met-положительный рак

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В варианте осуществления в описании предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, экспрессирующим EGFR или с-Met, включающий проведение комбинированной терапии субъекту, 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. В соответствии с конкретными вариантами осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой мезилатную соль лазертиниба.

В варианте осуществления описания обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая (1) биспецифическое антитело к EGFR/с-Met, содержащее первый связывающийся с EGFR домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6 и второй связывающийся с с-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12; и (2) лазертиниб или его фармацевтически приемлемую соль (например, мезилатную соль лазертиниба).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ. 1** представлен эффект воздействия монотерапии JNJ-61186372 или комбинации с лазертинибом или осимертинибом на массу тела безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975.

На **ФИГ. 2** приводится средний объем опухоли (мм^3) у безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975, получавших монотерапию JNJ-61186372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом.

На **ФИГ. 3** приведен график Каплана - Мейера для процента оставшихся животных среди мышей с ксенотрансплантатами H1975, получавших монотерапию JNJ-61186372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом.

На **ФИГ. 4** представлен эффект воздействия монотерапии JNJ-61186372 или комбинации с лазертинибом или осимертиниба на массу тела безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975-HGF.

На **ФИГ. 5** приведен средний объем опухоли (мм^3) через определенное число дней после имплантации опухоли у безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975-HGF, получавших монотерапию JNJ-61186372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом.

На **ФИГ. 6** приведен график Каплана - Мейера для процента оставшихся животных среди мышей с ксенотрансплантатами H1975-HGF, получавших монотерапию JNJ-61186372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

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

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 обычному специалисту в области, к которой относится изобретение.

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.

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 список, включающий варианты осуществления «А», «В», «С», «А или В», «А или С», «В или С» или «А, В или С».

Термин **«около»** означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным 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.

«Приблизительно раз в неделю» или **«еженедельно»** относится к однократному введению в течение приблизительно недельного периода. Приблизительно недельный период означает 7 дней $\pm$ два дня, т. е. от 5 дней до 9 дней. Таким образом частота дозирования «приблизительно раз в неделю» может означать один раз каждые пять дней, один раз каждые шесть дней, один раз каждые семь дней, один раз каждые восемь дней или один раз каждые девять дней.

«Приблизительно раз в две недели» относится к однократному введению в течение приблизительно двухнедельного периода. Приблизительно двухнедельный период означает

14 дней $\pm$ два дня, т. е. от 12 дней до 16 дней. Таким образом, частота дозирования «приблизительно раз в две недели» может означать один раз каждые 12 дней, один раз каждые 13 дней, один раз каждые 14 дней, один раз каждые 15 дней или один раз каждые 16 дней.

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

Соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности применения первого и второго элементов вместе. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте данного документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

Термин «антагонист» или «ингибитор» относится к молекуле, которая при связывании с клеточным белком подавляет по меньшей мере одну реакцию или тип активности, индуцируемые естественным лигандом белка. Молекула является антагонистом при подавлении по меньшей мере одной реакции или типа активности на по меньшей мере около 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% 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.

Термин «антитела» подразумевается в широком значении и включает молекулы иммуноглобулинов, в том числе моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, мультиспецифические антитела, например биспецифические, триспецифические, тетраспецифические и т. п. антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности. «Полноразмерные антитела» состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), соединенных между собой дисульфидными связями, а также из их мультимеров (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 (VL) легкой

цепи и константной области (CL) легкой цепи. Области VH и VL можно дополнительно подразделять на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), между которыми расположены каркасные области (FR). Каждая из VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, расположенных в направлении от amino- к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. 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 (κ) и лямбда (λ).

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')₂, 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.

Термин **«биспецифический»** относится к антителу, которое специфически связывается с двумя разными антигенами или двумя разными эпитопами 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.

Термины **«биспецифическое антитело к EGFR/c-Met»** или **«биспецифическое к EGFR/c-Met антитело»** относятся к биспецифическому антителу с первым доменом, специфически связывающимся с EGFR, и вторым доменом, специфически связывающимся с c-Met. Домены, специфически связывающиеся с EGFR и c-Met, обычно представляют собой пары VH/VL. Биспецифическое антитело в зависимости от структуры может быть моновалентным, бивалентным или мультивалентным с точки зрения

связывания с EGFR и с-Met; т. е. может включать один или более доменов, которые связывают EGFR, и один или более связывающихся с с-Met доменов.

Термин **«биологический образец»** относится к сбору аналогичных текучих сред, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также к текучим средам, клеткам или тканям, находящимся внутри субъекта. Примерами проб являются биологические текучие среды, такие как кровь, сыворотка и серозные текучие среды, плазма, лимфа, моча, слюна, кистозная текучая среда, слезы, кал, мокрота, слизистые выделения секреторных тканей и органов, влагалищные выделения, асцитная жидкость, текучие среды в плевре, перикарде, брюшине, брюшной и других полостях тела, текучие среды, собранные посредством смыва из бронхов, синовиальная текучая среда, жидкие растворы, контактировавшие с субъектом или биологическим источником, например среда для культуры клеток и органов, включая кондиционированную среду 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.

Термин **«определяющие комплементарность области (CDR)»** относится к области антител, которые связывают антиген. CDR можно определять с помощью различных схем, например по Кабат (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 Mol Biol 263: 800-15). Описано соответствие между различными схемами и нумерациями переменных областей (см., например, Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, (2001) J Mol Biol 309:657-70; база данных International ImMunoGeneTics (IMGT); веб-ресурсы, <http://www.imgt.org>). Для разметки CDR можно использовать доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC. Используемые в настоящем документе термины «CDR», «HCDR1», «HCDR2», «HCDR3», «LCDR1», «LCDR2» и «LCDR3» включают CDR, определенные любым из способов, описанных выше, по Кабат, Чотиа, IMGT или AbM, если в описании явным образом не указано иное.

Переходные термины **«содержащий», «состоящий по существу из»** и **«состоящий из»** предназначены для обозначения их по существу общепринятых патентных значений; т. е. (i) термин «содержащий», который является синонимом терминам «включающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) «состоящий из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанный в формуле изобретения; и (iii) «состоящий по существу из» ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или стадиями «и тем, что не оказывает 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».

Термин **«рак»** относится к аномальному росту клеток, которые склонны к неконтролируемой пролиферации, а в некоторых случаях к метастазированию (распространению) в другие области тела пациента.

Термины **«совместное введение»**, **«введение с»**, **«введение в комбинации с»**, **«в комбинации с»** и т. п. включают введение двух или более терапевтических агентов одному пациенту и подразумевают включение схем лечения, в которых терапевтические агенты вводят одним и тем же или разными способами или в одно и то же или в разное время.

Термины **«постановка диагноза»** или **«диагностирование»** 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.

Термин **«доза»** относится к информации о количестве терапевтического или лекарственного средства, которое должно быть принято субъектом, и частоте приема терапевтического средства субъектом.

Термин **«разовая доза»** относится к объему или количеству терапевтического или лекарственного средства, которое необходимо принимать за один раз.

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, флуоресцентная гибридизация *in situ*, иммуногистохимический анализ, проточная цитометрия или вестерн-блоттинг с использованием проб биопсии опухоли или проб крови. Экспрессию можно также обнаруживать секвенированием циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК).

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 под номером NP_005219), а также к их вариантам природного происхождения.

Термин **«содержание фукозы»** означает количество моносахарида фукозы в пределах сахаридной цепи в положении Asn297 в препарате антитела.

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.

Термин **«человеческое антитело»** относится к антителу, которое оптимизировано для обеспечения минимального иммунного ответа при введении человеческому индивиду. Вариабельные области человеческого антитела получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константную область также получают из последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепи, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения, если вариабельные области человеческие антитела получены из системы, в которой используют иммуноглобулин зародышевой линии человека или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими примерами систем являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов. «Человеческое антитело», как правило, содержит аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, из-за различий между системами, используемыми для получения человеческих антител и локусов человеческих иммуноглобулинов, внедрения соматических мутаций, намеренного введения замен в каркасные участки и/или CDR, или и то и другое. Как правило, «человеческое антитело» по аминокислотной последовательности на по меньшей мере около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой генами иммуноглобулина зародышевой линии человека или перестроенными генами иммуноглобулина. В некоторых случаях «человеческое антитело» может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализов каркасных последовательностей человека, например, как описано в Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86, или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов иммуноглобулинов человека, отображаемых на фаге, например, как описано в публикации Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96 и межд. патентной публ. № WO2009/085462. Антитела, в которых по меньшей мере один CDR получен из биологического вида, отличного от человека, не подходят под определение «антитела человека»

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% чистотой.

Термины «**низкофукозный**» или «**с низким содержанием фукозы**» относятся к антителам с содержанием фукозы приблизительно 1-15%.

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 С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или посттрансляционные модификации, такие как изомеризация или дезамидирование аминокислот, окисление метионина или аспарагина или дезамидирование глутамина. Моноклональные антитела обычно связывают один антигенный эпитоп. Биспецифические моноклональные антитела связываются с двумя разными антигенными эпитопами. В пределах популяции антител моноклональные антитела могут иметь гетерогенное гликозилирование. Моноклональное антитело может быть моноспецифическим или мультиспецифическим, например биспецифическим, моновалентным, двухвалентным или мультивалентным.

Термин «**впервые диагностированный**» относится к субъекту, у которого диагностирован рак, такой как рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, который еще не проходил лечение рака.

Термины «**нормальнофукозный**» или «**с нормальным содержанием фукозы**» относятся к антителам с содержанием фукозы более около 50%, как правило, более около 80% или более около 85%.

Термины «**фармацевтическая композиция**» или «**фармацевтическая комбинация**» относятся к композиции, содержащей активный ингредиент, такой как биспецифическое к EGFR/c-Met антитело и один или более фармацевтически приемлемых носителей, или ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения, такой как лазертиниб, или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, при этом каждый активный ингредиент предназначен для введения пациенту в комбинации, последовательно или одновременно.

Термин «**фармацевтически приемлемый носитель**» или «**эксципиент**» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, за исключением активного ингредиента, который нетоксичен для субъекта. Фармацевтически приемлемый носитель включает, без ограничений, буфер, стабилизатор или консервант. Фармацевтически приемлемый носитель включает, без ограничений, разбавитель, разрыхлитель или скользящее вещество; или разбавитель, разрыхлитель, смачивающий агент, скользящее вещество или смазывающее вещество.

Термины «**предотвращать**», «**предотвращение**», «**предупреждение**» или «**профилактика**» заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения у субъекта расстройства.

Термин «**рекомбинантный**» относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получают, экспрессируют, создают или выделяют рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или

белков.

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.

Термин **«рецидивирующий»** относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения в результате предшествующего лечения терапевтическим средством.

Термины **«отвечающий на лечение»**, **«ответ на лечение»** или **«вероятный ответ на лечение»** относятся к любому виду улучшения или положительного ответа на лечение, например 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 течения заболевания и ремиссия (частичная или полная), как обнаруживаемая, так и не обнаруживаемая.

Термины **«сольваты»** и **«гидраты»** относятся к формам с добавлением растворителя, которые в состоянии образовывать соединения настоящего изобретения, в результате многокомпонентный состав содержит и молекулу хозяина (например, соединение формулы (I) или его соль) и гостевую молекулу (вода («гидрат») или другой растворитель («сольват»)), включенную в структуру.

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

Термин **«субъект»** включает любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин **«животное, не относящееся к человеку»** 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.

Термин **«таутомерный»** или **«таутомерная форма»** относится к структурным изомерам различной энергии, которые можно взаимно трансформировать через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимные превращения за счет миграции протона, например кето-енольная или имин-енаминовая изомеризации. Валентные таутомеры включают взаимные превращения за счет реорганизации некоторых связывающих электронов.

Термин **«терапевтически эффективное количество»** относится к некоторому 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.

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

Термин **«ранее не получавший лечение»** в контексте ингибитора тирозинкиназы EGFR (TKI) относится к субъекту, который не получал лечение EGFR TKI.

Термин **«гуманизированное антитело»** относится к антителу, в котором по меньшей мере один CDR получен из биологического вида, отличного от человека, а по меньшей мере один каркас получен из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело может включать замены в каркасных областях, в результате чего каркасы могут не быть точной копией экспрессированного человеческого иммуноглобулина или человеческих генных последовательностей зародышевой линии.

Термин **«ингибитор тирозинкиназы EGFR 1-го поколения»** (TKI 1-го поколения) относится к обратимым ингибиторам EGFR, таким как gefitinib и erlotinib, которые проявляют эффективность при первичном лечении НМРЛ с активирующими EGFR мутациями, например делециями в экзоне 19 и мутацией L858R в экзоне 21.

Термин **«ингибитор тирозинкиназы EGFR 2-го поколения»** (TKI 2-го поколения) относится к ковалентным необратимым ингибиторам EGFR, таким как afatinib и dacomitinib, которые проявляют эффективность при первичном лечении НМРЛ с активирующими EGFR мутациями, например делециями в экзоне 19 и мутацией L858R в

экзоне 21.

Термин «ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения» (TKI 3-го поколения) относится к ковалентным необратимым ингибиторам EGFR, таким как осимертиниб и лазертиниб, которые селективны в отношении активирующих EGFR мутаций, таких как только делеции в экзоне 19 и L858R в экзоне 21 или в комбинации с мутацией T790M, и оказывают меньшее ингибирующее воздействие в отношении EGFR дикого типа.

Способы по описанию

НМРЛ часто связан с активирующими мутациями в домене киназы EGFR, возникающими чаще всего в результате внутрирамочных делеций в экзоне 19 или мутации L858R в экзоне 21. Большинство пациентов с такими активирующими EGFR мутациями вначале демонстрируют ответ на EGFR TKI первого поколения, такие как gefitinib и erlotinib; вместе с тем резистентность к лекарственным средствам ограничивает ответную реакцию средней продолжительностью менее 1 года (Kobayashi et al., *New Engl J Med* 2005;352(8):786-792; Pérez-Soler R et al., *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238-3247). Вторичная мутация T790M в EGFR была выявлена у приблизительно 50% пациентов с мутацией EGFR с НМРЛ с резистентным заболеванием (Chen et al., *Pathol Oncol Res* 2009;15(4):651-658; Jeffers et al., *J Mol Med (Berl)*. 1996;74(9):505-513; Pao et al., *PLoS Med* 2005;2(3):e73; Sequist et al., *Sci Transl Med* 2011;3(75):75ra26). При такой мутации получают киназу EGFR с повышенной аффинностью к аденозинтрифосфату, и, таким образом, снижается эффективность обратимых TKI (Yun et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2070-2075). Кроме того, резистентные опухоли могут активировать путь c-Met посредством амплификации гена MET, повышенной экспрессии белка c-Met и/или повышенной экспрессии лиганда c-Met, HGF (Engelman et al., *Science* 2007;316(5827):1039-1043; Yano et al., *Cancer Res* 2008;68(22):9479-9487). Стимулирование пути c-Met обеспечивает альтернативный механизм активации сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы/Akt и, таким образом, обходит TKI блокаду EGFR и способствует выживаемости раковых клеток. Упомянутые два механизма наблюдаются одновременно у от 5% до 33% пациентов с НМРЛ, резистентных к EGFR TKI (Bean et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(52):20932-20937).

JNJ-61186372 (JNJ-372) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, ингибирующее сигнал EGFR и c-Met за счет блокирования индуцированной лигандом активации и индукции распада рецептора, и оно описано в патенте США № 9,593,164, который включен в настоящий документ путем ссылки. Кроме того, наличие высоких уровней EGFR и c-Met на поверхности раковых клеток обеспечивает нацеливание на такие клетки для уничтожения с помощью иммунных эффекторных клеток за счет Fc-опосредованного эффекторного механизма, такого как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). JNJ-372 определяется следующими аминокислотными последовательностями: связывающийся с EGFR домен содержит определяющую

комплементарность область тяжелой цепи 1 (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6; связывающийся с с-Met домен содержит HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12; связывающийся с EGFR домен содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и вариабельный домен легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14; связывающийся с с-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16; 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.

> SEQ ID NO: 1 (HCDR1; плечо, связывающееся с EGFR)

TYGMH

> SEQ ID NO: 2 (HCDR2; плечо, связывающееся с EGFR)

VIWDDGSYKYYGDSVKG

> SEQ ID NO: 3 (HCDR3; плечо, связывающееся с EGFR)

DGITMVRGVMKDYFDY

> SEQ ID NO: 4 (LCDR1; плечо, связывающееся с EGFR)

RASQDISSALV

> SEQ ID NO: 5 (LCDR2; плечо, связывающееся с EGFR)

DASSLES

> SEQ ID NO: 6 (LCDR3; плечо, связывающееся с EGFR)

QQFNSTPLT

> SEQ ID NO: 7 (HCDR1; плечо, связывающееся с с-Met)

SYGIS

> SEQ ID NO: 8 (HCDR2; плечо, связывающееся с с-Met)

WISAYNGYTNIAQKLQG

> SEQ ID NO: 9 (HCDR3; плечо, связывающееся с с-Met)

DLRGTYNYFDY

> SEQ ID NO: 10 (LCDR1; плечо, связывающееся с с-Met)

RASQGISNWL

> SEQ ID NO: 11 (LCDR2; плечо, связывающееся с с-Met)

AASSLLS

> SEQ ID NO: 12 (LCDR3; плечо, связывающееся с с-Met)

QQANSFPIT

> SEQ ID NO: 13 (VH; плечо, связывающееся с EGFR)

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
DDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMK
DYFDYWGQGLTVTVSS

> SEQ ID NO: 14 (VL; плечо, связывающееся с EGFR)

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
GVPSRFGSGESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGGTKVEIK

> SEQ ID NO: 15 (VH; плечо, связывающееся с c-Met)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISA
YNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYW
GQGTLLTVSS

> SEQ ID NO: 16 (VL; плечо, связывающееся с c-Met)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLL
SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK

> SEQ ID NO: 17 HC1

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIW
DDGSYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMK
DYFDYW GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP
VLDSGDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

> SEQ ID NO: 18 LC1

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLES
GVPSRFGSGESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

> SEQ ID NO: 19 HC2

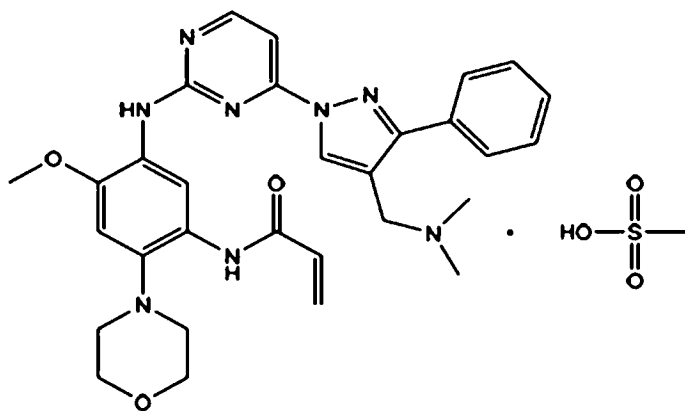
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISA
YNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTNYFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

> SEQ ID NO: 20 LC2

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLL
SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
STLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Лазертиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения (TKI); 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:

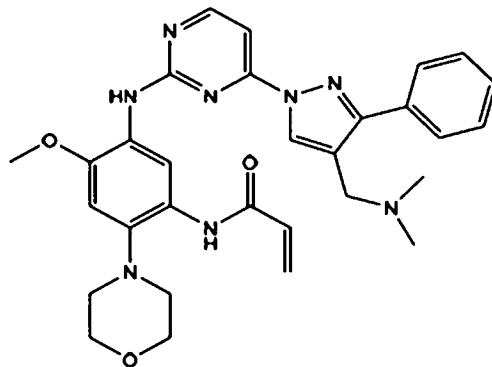


(II),

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

В соответствии с конкретными вариантами осуществления лазертиниб в форме свободного основания оказывает лишь незначительный эффект или не оказывает никакого эффекта на EGFR дикого типа и является высокоселективным и необратимым EGFR TKI с высокой ингибирующей активностью против единичной мутации T790M и двойных мутаций; например, его мишенями являются активирующие EGFR мутации del19 и L858R, а также мутация 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.

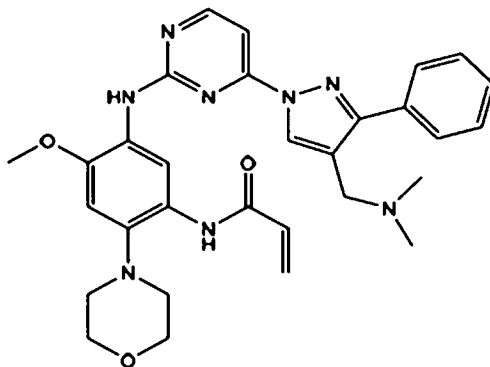
В варианте осуществления в описании предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий проведение комбинированной терапии субъекту, причем комбинированная терапия предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального 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.

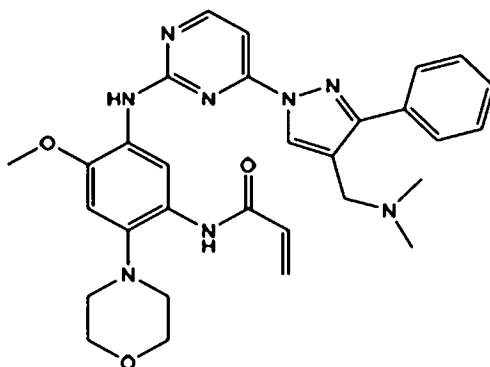
В варианте осуществления в описании предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, экспрессирующим EGFR или c-Met, включающий проведение комбинированной терапии субъекту, причем комбинированная терапия предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к EGFR/c-Met и терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



(I),

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

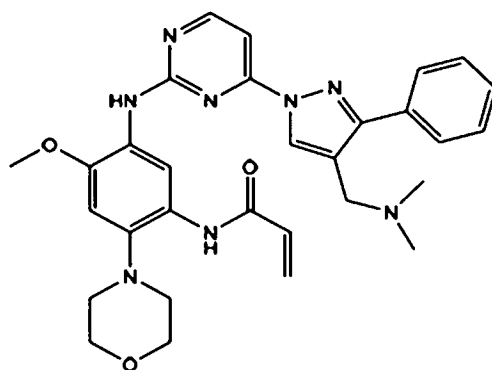
В варианте осуществления в описании обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в качестве лекарственного средства для субъекта.

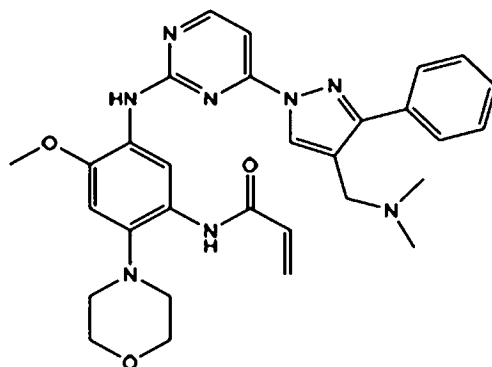
В варианте осуществления в описании обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака, в частности для применения в лечении рака у субъекта.

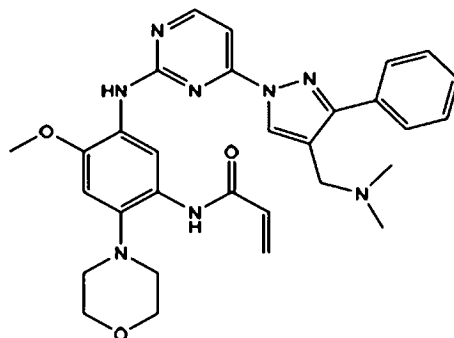
В варианте осуществления в описании обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, в частности для применения в лечении рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, у субъекта.

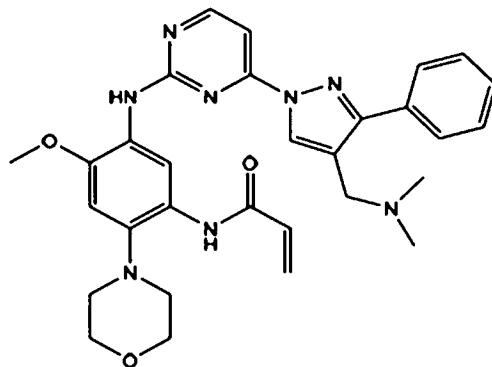
В варианте осуществления в описании обеспечена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного средства для лечения рака, в частности для лечения рака у субъекта.

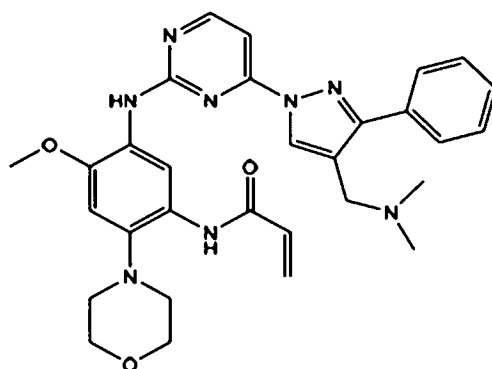
В варианте осуществления в описании обеспечена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного средства для лечения рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, в частности для лечения рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, у субъекта.

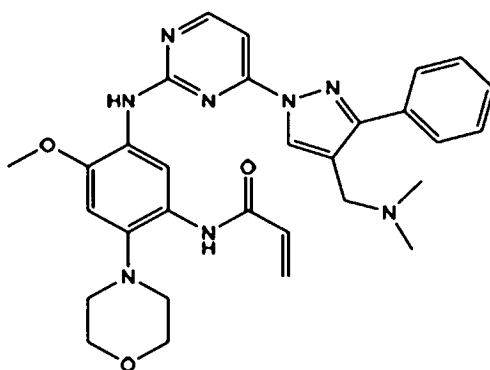
В варианте осуществления в описании обеспечена фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

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

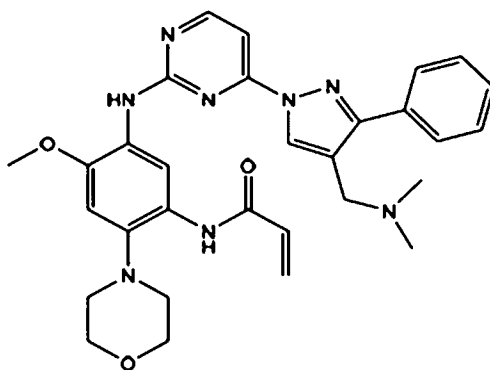
В варианте осуществления в описании обеспечен продукт, содержащий терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении рака, в частности в лечении рака у субъекта.

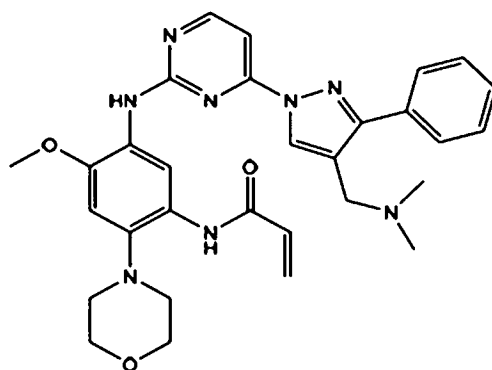
В варианте осуществления в описании обеспечен продукт, содержащий терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, в частности в лечении рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, у субъекта.

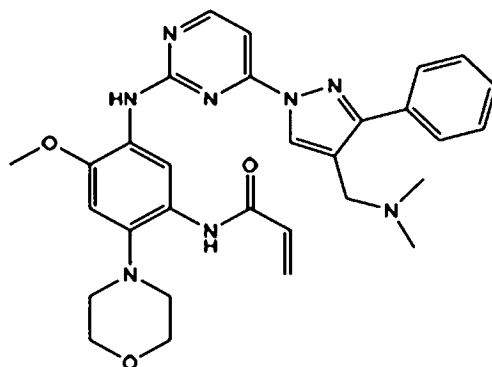
В варианте осуществления в описании обеспечено выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), в частности терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), для применения в комбинации с соединением формулы (I), в частности с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I),



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для лечения рака, в частности для лечения рака у субъекта.

В варианте осуществления в описании обеспечено выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), в частности терапевтически эффективное количество выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met), для применения в комбинации с соединением формулы (I), в частности с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I),



(I),

или сольват, гидрат, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль для лечения рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, в частности для лечения рака, экспрессирующего EGFR или с-Met, у субъекта.

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

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, 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, диэтаноламина, н-метил-D-глюкамина, L-лизина, L-аргинина, аммония, этаноламина, пиперазина и триэтаноламина.

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-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, метансульфоновой, этансульфоновой, нафталинсульфоновой, такой как 2-нафталинсульфоновой, 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.

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.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит первую связывающуюся с EGFR тяжелую цепь, содержащую определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5, и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления изобретения первый связывающийся с EGFR домен содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) SEQ ID NO: 13 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14 и второй связывающийся с с-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met представляет собой изотип IgG1. Некоторые вариации существуют в пределах константного домена IgG1 (например, хорошо известные аллотипы) с вариациями в положениях 214, 356, 358, 422, 431, 435 или 436 (нумерация остатков в соответствии с нумерацией EU) (см., например, веб-ресурсы IMGT; набор IMGT (IG и TR); белки и аллели; аллотипы). Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, может относиться к любому аллотипу IgG1, например G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 или G1m28. Аминокислотная последовательность примера константного домена IgG1 приведена в SEQ ID NO: 21.

Константный домен IgG1 (SEQ ID NO: 21)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met имеет биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы в диапазоне от около 1% до около 15%.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met имеет биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%, например 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%.

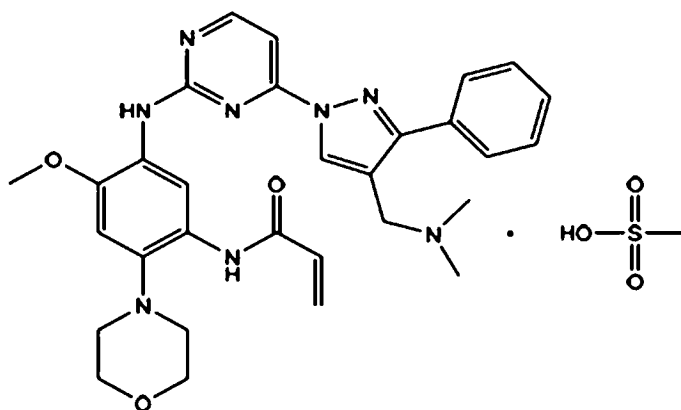
Относительное количество фукозы представляет собой процентное содержание фукозосодержащих структур, относящихся ко всем гликоструктурам. Они могут характеризоваться и количественно определяться множеством способов, например: 1) при помощи времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI-TOF) пробы, обработанной N-гликозидазой F (например, комплексные, гибридные, олигоманнозные и высокоманнозные структуры), как описано в международной патентной заявке № WO2008/077546 2); 2) посредством ферментативного высвобождения гликанов Asn297 с последующей дериватизацией и обнаружением/количественным определением методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ)) с флуоресцентным обнаружением и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии с

масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) (сверхэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (СВЭЖХ-МС)); 3) анализом интактного белка нативного или восстановленного мАт с обработкой или без обработки гликанов Asn297 ферментом Endo S или другим ферментом, который расщепляет связь между первым и вторым моносахаридами GlcNAc и при этом сохраняет соединение фукозы и первого GlcNAc; 4) расщеплением мАт на составляющие его пептиды посредством ферментативного расщепления (например, трипсин или эндопептидаза Lys-C) и последующим разделением, обнаружением и количественным определением посредством ВЭЖХ-МС (СВЭЖХ-МС); 5) отделением олигосахаридов мАт от белка мАт посредством специфического ферментативного дегликозилирования с PNGase F на Asn 297. Высвобожденные таким образом олигосахариды можно метить флуорофором, разделять и идентифицировать различными вспомогательными методиками, которые позволяют: точно охарактеризовать структуры гликанов посредством масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI) путем сравнения экспериментальных масс с теоретическими массами, определять степень сialiлирования ионообменной ВЭЖХ (GlycoSep C), разделять и количественно измерять формы олигосахаридов по критерию гидрофильности посредством ВЭЖХ с обычной фазой (GlycoSep N) и разделять и количественно измерять олигосахариды посредством высокоэффективного капиллярного электрофореза с лазер-индуцированной флуоресценцией (HPCE-LIF).

Способность антител индуцировать ADCC можно усиливать путем конструирования их олигосахаридного компонента. IgG1 или IgG3 человека претерпевают N-гликозилирование по Asn297 большинством гликанов в хорошо известных 2-антенарных формах G0, G0F, G1, G1F, G2 или G2F. Антитела, продуцируемые несконструированными клетками CHO, как правило, имеют содержание фукозы в гликанах по меньшей мере около 85%. Удаление коровой фукозы из олигосахаридов биантенарного комплекса усиливает антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) антител посредством улучшенного связывания FcγRIIIa без изменения связывания с антигеном или комплемент-зависимой цитотоксической (CDC) активности. Антитела с пониженным содержанием фукозы могут быть получены различными способами, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа 2-антеннального комплекса, такими способами, как контроль осмоляльности культуральной среды (Konno et al., *Cytotechnology* 64:249-65, 2012), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields et al., *J Biol Chem* 277:26733-26740, 2002), применение в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier et al., *MAbs*; 2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применение линии клеток гибридомы крыс YB2/0 в качестве линии клеток-хозяев (Shinkawa et al., *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003), введение малой интерферирующей РНК, специфичной к гену α 1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) (Mori et al., *Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004), или коэкспрессия β -1,4-N-

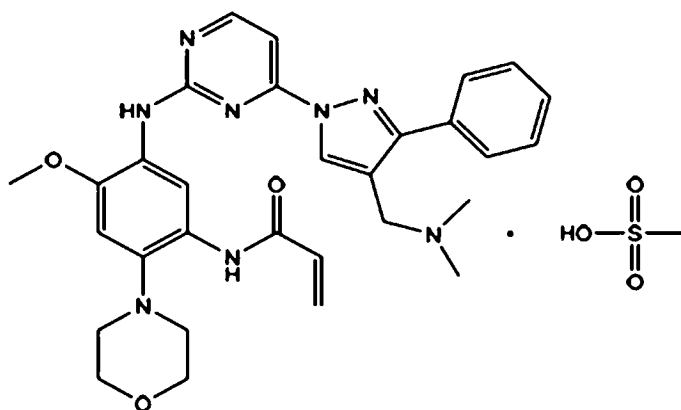
ацетилглюкозаминилтрансферазы III и α -маннозидазы II комплекса Гольджи, или применение сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara et al., Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou et al., Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II)



(II),

его сольват, гидрат или таутомер. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II)



(II).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR или c-Met.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR и c-Met.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий EGFR.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, экспрессирующий c-Met.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 *c-Met* или мутантным *KRAS*. Мутация *EGFR* может представлять собой активирующую мутацию, такую как делеция в экзоне 19 или мутация *L858R*.

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. патентная публикация 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).

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. Номенклатура мутаций хорошо известна.

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.

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.

Способы обнаружения мутаций или амплификаций генов EGFR и с-Met хорошо известны.

В некоторых вариантах осуществления рак связан с мутантным KRAS. К примерам мутаций KRAS относятся замены G12V, G12C или G12A.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта была диагностирована мутация EGFR перед проведением комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак.

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

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

В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак, экспрессирующий EGFR.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта впервые диагностирован рак, экспрессирующий с-Met.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта с впервые диагностированным раком наблюдается одна или более мутаций в экзоне 20 EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект с впервые диагностированным раком, экспрессирующим EGFR или с-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, and V774_C775 InsX, где X представляет собой от одной до семи аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта отмечается резистентность к лечению poziотинибом.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечение ингибитором тирозинкиназы (TKI).

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

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

В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI первого поколения являются эрлотиниб или гефитиниб.

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

В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI второго поколения является афатиниб.

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

В некоторых вариантах осуществления EGFR TKI третьего поколения является осимертиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается рецидив или рефрактерность к лечению предшествующей противораковой терапией.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предшествующая противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

В некоторых вариантах осуществления TKI представляет собой ингибитор EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4, VEGFR или AXL.

В некоторых вариантах осуществления TKI представляет собой эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, лазертиниб, позитиниб, криотитиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является резистентным или приобрел резистентность к ингибитору EGFR. Примерами ингибиторов EGFR, к которым рак может приобрести резистентность, являются антитела к EGFR цетуксимаб (ERBITUX[®]), пантинумумаб (VECTIBIX[®]), матузумаб, нимотузумаб, низкомолекулярные ингибиторы EGFR эрлотиниб (TARCEVA[®]), гефитиниб (IRESSA[®]), ЕКВ-569 (пелитиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR), пан-ErbB и другие ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, лапатиниб (ингибитор EGFR и HER2), пелитиниб (ингибитор EGFR и HER2), вандетаниб (ZD6474, ZACTIMATM, EGFR, ингибитор тирозинкиназы VEGFR2 и RET), PF00299804 (дакомитиниб, необратимый

ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), CI-1033 (необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-erbB), афатиниб (BIBW2992, необратимый ингибитор тирозинкиназы пан-ErbB), AV-412 (двойной ингибитор EGFR и ErbB2), EXEL-7647 (ингибитор EGFR, ErbB2, GEVGR и EphB4), CO-1686 (необратимый мутант-селективный ингибитор тирозинкиназы EGFR), AZD9291 (необратимый мутант-селективный ингибитор EGFR) и HKI-272 (нератиниб, необратимый ингибитор EGFR/ErbB2).

Для определения того, имеет ли субъект резистентность, приобретенную резистентность или предрасположенность к приобретению резистентности к противораковой терапии, можно использовать различные качественные и/или количественные способы. Симптомы, которые могут быть связаны с резистентностью к противораковой терапии, включают ухудшение или отсутствие улучшения состояния здоровья пациента, увеличение размера опухоли, прекращение или замедление торможения роста опухоли и/или распространение раковых клеток в организме из одного места к другим органам, тканям или клеткам. Показателем того, что у субъекта развилась резистентность или имеется предрасположенность к развитию резистентности к противораковой терапии, также может быть повторное появление или ухудшение различных симптомов, связанных с раком, таких как анорексия, когнитивные расстройства, депрессия, одышка, утомляемость, гормональные нарушения, нейтропения, боль, периферическая нейропатия и половая дисфункция. Симптомы, связанные с раковым заболеванием, могут варьироваться в зависимости от типа ракового 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 мочевого 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 легких, 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 усталость, увеличение печени, вздутие живота (асцит) и желтую окраску кожи и белков глаз (желтуха). Специалист-онколог может легко идентифицировать симптомы, связанные с конкретным типом рака.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), эпителиально-клеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, легочную аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак ротовой полости, рак языка, рак пищевода, вагинальный рак, 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). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ. 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 легких. 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 HCC. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой PRCC.

В некоторых вариантах осуществления НМРЛ включает плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления клетки НМРЛ имеют эпителиальный фенотип. В некоторых вариантах осуществления НМРЛ имеет приобретенную резистентность к лечению с использованием одного или более ингибиторов EGFR.

В НМРЛ конкретные мутации гена EGFR связаны с высокой частотой ответа (70-

80%) на ингибиторы тирозинкиназы EGFR (EGFR-TKI). Делеция аминокислот 5 в экзоне 19 или точечная мутация L858R в EGFR связаны с чувствительностью к EGFR-TKI (Nakata и Gotoh, Expert Opin Ther Targets 16: 771-781, 2012). Данные мутации приводят к лиганд-независимой активации киназной активности EGFR. Активирующие EGFR мутации наблюдаются у 10-30% пациентов с НМРЛ, и они значительно больше распространены у восточных азиатов, женщин, никогда не куривших людей и пациентов с гистологией, характерной для аденокарциномы (Janne and Johnson Clin Cancer Res 12(14 Suppl): 4416s-4420s, 2006). Амплификация гена EGFR также сильно коррелирует с ответом после лечения EGFR-TKI (Cappuzzo et al, J Natl Cancer Inst 97:643-55, 2005). Вставки в экзоне 20 EGFR связаны с резистентностью к TKI EGFR.

Хотя большинство пациентов с НМРЛ с мутациями EGFR изначально отвечают на терапию TKI EGFR, практически у всех развивается резистентность, предотвращающая устойчивый ответ. У 50-60% пациентов резистентность развивается из-за точечной мутации второй локализации в киназном домене EGFR (T790M). Почти 60% всех опухолей, ставших резистентными к ингибиторам тирозинкиназы EGFR, увеличивают экспрессию c-Met, амплификацию гена c-Met или увеличивают его единственный известный лиганд HGF (Turke et al, Cancer Cell, 17:77-88, 2010).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, около 420 мг, около 430 мг, около 440 мг, около 450 мг, около 460 мг, около 470 мг, около 480 мг, около 490 мг, около 500 мг, около 510 мг, около 520 мг, около 530 мг, около 540 мг, около 550 мг, около 560 мг, около 570 мг, около 580 мг, около 590 мг, около 600 мг, около 610 мг, около 620 мг, около 630 мг, около 640 мг, около 650 мг, около 660 мг, около 670 мг, около 680 мг, около 690 мг, около 700 мг, около 710 мг, около 720 мг, около 730 мг, около 740 мг, около 750 мг, около 760 мг, около 770 мг, около 780 мг, около 790 мг, около 800 мг, около 810 мг, около 820 мг, около 830 мг, около 840 мг, около 850 мг, около 860 мг, около 870 мг, около 880 мг, около 890 мг, около 900 мг, около 910 мг, около 920 мг, около 930 мг, около 940 мг, около 950 мг, около 960 мг, около 970 мг, около 980 мг, около 990 мг, около 1000 мг, около 1010 мг, около 1020 мг, около 1030 мг, около 1040 мг, около 1050 мг, около 1060 мг, около 1070 мг, около 1080 мг, около 1090 мг, около 1100 мг, около 1110 мг, около 1120 мг, около 1130 мг, около 1140 мг, около 1150 мг, около 1160 мг, около 1170 мг, около 1180 мг, около 1190 мг, около 1200 мг, около 1210 мг, около 1220 мг, около 1230 мг, около 1240 мг, около 1250 мг, около 1260 мг, около 1270 мг, около 1280 мг, около 1290 мг, около 1300 мг,

около 1310 мг, около 1320 мг, около 1330 мг, около 1340 мг, около 1350 мг, около 1360 мг, около 1370 мг, около 1380 мг, около 1390 мг, около 1400 мг, около 1410 мг, около 1420 мг, около 1430 мг, около 1440 мг, около 1450 мг, около 1460 мг, около 1470 мг, около 1480 мг, около 1490 мг, около 1500 мг, около 1510 мг, около 1520 мг, около 1530 мг, около 1540 мг, около 1550 мг, около 1560 мг, около 1570 мг, около 1580 мг, около 1590 мг, около 1600 мг, около 1610 мг, 1620 мг, около 1630 мг, около 1640 мг, около 1650 мг, около 1660 мг, около 1670 мг, около 1680 мг, около 1690 мг, около 1700 мг, около 1710 мг, около 1720 мг, около 1730 мг, около 1740 мг, около 1750 мг, около 1760 мг, около 1770 мг, около 1780 мг, около 1790 мг, около 1800 мг, около 1810 мг, около 1820 мг, около 1830 мг, около 1840 мг, около 1850 мг, около 1860 мг, около 1870 мг, около 1880 мг, 1890 мг, около 1900 мг, около 1910 мг, около 1920 мг, около 1930 мг, около 1940 мг, около 1950 мг, около 1960 мг, около 1970 мг, около 9810 мг, около 1990 мг или около 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг, около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в неделю.

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в две недели.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), мезилатную соль лазертиниба) вводят в дозе от около 20 мг до около 320 мг. Дозы соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, описанные в настоящем документе, относятся к количеству свободного основания соединения формулы (I) в такой дозе. Например, в соответствии с вариантами осуществления, в которых доза включает мезилатную соль лазертиниба (соединение формулы (II)), доза относится к количеству лазертиниба в форме свободного основания (соединение формулы (I)); например, как показано в **таблице 1** для мг/доза.

Таблица 1

Мезилат лазертиниба (в расчете на лазертиниб)	117,33 (100,00)	140,79 (120,00)	187,72 (160,00)	281,58 (240,00)	375,44 (320,00)
--	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 40 мг до около 320 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около

формулы (II), мезилатную соль лазертиниба) вводят в дозе от около 20 мг до около 320 мг в день (например, около 240 мг в день).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль (например, соединение формулы (II), мезилатную соль лазертиниба) вводят в дозе от около 160 мг до около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в любой из описанных в настоящем документе доз, например в дозе от около 20 мг до около 320 мг в день (например, около 240 мг в день).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в любой из описанных в настоящем документе доз, например в дозе от около 20 мг до около 320 мг в день (например, около 240 мг в день).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в любой из описанных в настоящем документе доз, например в дозе от около 160 мг до около 240 мг в день (например, около 240 мг в день).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат, или таутомер вводят в любой из описанных в настоящем документе доз, например в дозе от около 160 мг до около 240 мг в день (например, около 240 мг в день).

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 160 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 700 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1050 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 1400 мг в неделю в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (II) или его сольват, гидрат или таутомер вводят в дозе около 240 мг в день.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления способ лечения пациента лазертинибом в комбинации с JNJ-61186372 или лазертинибом в комбинации с JNJ-61186372 для применения, как описано в настоящем документе, в соответствии со схемой дозирования, как описано в настоящем документе (например, как описано выше и

в примере 3), является эффективным для уменьшения объема опухоли у пациента (см., например, пример 4). Например, такой эффект может наблюдаться у пациентов с диагнозом НМРЛ с EGFR T790M негативным заболеванием после прогрессирования при лечении ТКИ 1-го поколения и у пациентов с прогрессированием после предшествующей терапии ТКИ 3-го поколения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является гомозиготным по фенилаланину в положении 158 в CD16 или гетерозиготным по валину и фенилаланину в положении 158 в CD16.

Субъект, гомозиготный по фенилаланину в положении 158 в CD16, имеет генотип FcγRIIIa-158F/F. Субъект, гетерозиготный по валину и фенилаланину в положении 158 в CD16, имеет генотип FcγRIIIa-158F/V. CD16 также известен как Fc-гамма-рецептор IIIa (FcγRIIIa) или изоформа рецептора III-A гамма-области Fc-области низкоаффинного иммуноглобулина. Было показано, что полиморфизм валин/фенилаланин (V/F) в положении остатка 158 белка FcγRIIIa влияет на аффинность FcγRIIIa к IgG человека. Рецептор с полиморфизмами FcγRIIIa-158F/F или FcγRIIIa-158F/V демонстрирует сниженное взаимодействие с Fc и, таким образом, сниженную ADCC по сравнению с FcγRIIIa-158V/V. Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, имеющее сниженное содержание фукозы, может быть более эффективным при лечении пациентов с генотипами FcγRIIIa-158F/F или FcγRIIIa-158F/V. Пациенты могут быть проанализированы на полиморфизм FcγRIIIa с помощью стандартных способов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту дополнительно вводят третью противораковую терапию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения третья противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4, VEGFR или AXL. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор c-Met. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER2. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER3. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор HER4. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор VEGFR. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой ингибитор AXL.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, афатиниб, осимертиниб, позитиниб, криотитиниб, кабозантиниб, капматиниб, акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, регорафениб, пазопаниб, сорафениб или сунитиниб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой эрлотиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой gefitinib. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой lapatinib. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой vandetanib. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой afatinib. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой osimertinib. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой позитиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой криотитиниб. В некоторых 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 некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой ленватиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой нинтеданиб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой регорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой пазопаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы представляет собой сунитиниб.

Противораковые терапии, которые можно использовать в комбинации с биспецифическим антителом к EGFR/c-Met и лазертинибом в способах описания, включают любое одно или более из химиотерапевтических лекарственных препаратов или других противораковых терапий, известных специалистам в данной области. Химиотерапевтические препараты представляют собой химические соединения, используемый в лечении рака, и включают ингибиторы роста или другие цитотоксические агенты, и включают алкилирующие средства, антиметаболические средства, ингибиторы микротрубочек, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ингибиторы роста сосудов и т. п. Примеры химиотерапевтических препаратов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦИТОКСАН®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамида, триэтилентифосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин,

оливамицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-FU; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; антиандрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; добавки для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; алдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; 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®; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; представители семейства таксоидов или таксанов, такие как паклитаксел (ТАКСОЛ®) доцетаксел (ТАКСОТЕР®) и их аналоги; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоклутерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ и/или ангиогенеза, включая сорафениб (NEXAVAR®), сунитиниб (SUTENT®), пазопаниб (VOTRIENT™), тоцераниб (PALLADIA™), вандетиниб (ZACTIMA™), цедираниб (RECENTIN®), регорафениб (BAY 73-4506), акситиниб (AG013736), лестауртиниб (CEP-701), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), афатиниб (BIBW 2992), лапатиниб (TYKERB®), нератиниб (NKI-272) и т. п. и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых указанных выше соединений. Кроме того, данное определение включает антигормональные агенты, действие которых направлено на регуляцию или ингибирование действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (FARESTON®); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из перечисленного выше. Другие традиционные химические соединения цитотоксического действия, описанные в Wiemann et al., 1985, в Medical Oncology (Calabresi et al., eds.), Chapter 10, McMillan Publishing, также применимы к

способам настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят перед введением соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят перед введением соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят периодически после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтической соли.

В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят периодически после введения соединения формулы (II) или его сольвата, гидрата или таутомера.

Промежуток времени между введениями биспецифического антитела к EGFR/c-Met и соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли, или формулы (II) или его сольвата, гидрата, или таутомера, или проведением третьей противораковой терапии может составлять несколько минут, например около 1, 2, 5, 10, 30 или 60 минут, или несколько часов, например около 2, 4, 6, 10, 12, 24 или 36 часов, или, например, около 2, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 дней или более.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или третье

противораковое средство можно вводить в форме фармацевтических композиций.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и соединение формулы (II), или его сольват, гидрат, или таутомер, или третье противораковое средство можно вводить в форме фармацевтических композиций.

Биспецифическое антитело к EGFR/c-Met может быть получено в форме фармацевтической композиции, содержащей биспецифическое антитело к EGFR/c-Met и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой один или более разбавителей, адъювантов, эксципиентов, несущих сред и т. п. 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. Их можно стерилизовать с применением хорошо известных стандартных методик стерилизации (например, фильтрации).

В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят посредством внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления изобретения биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят посредством подкожной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль, или соединения формулы (II), или его сольват, гидрат, или таутомер вводят в форме перорального препарата, такого как, например, твердый пероральный препарат, такого как порошок, капсула и таблетка.

Для твердых пероральных препаратов, таких как порошки, капсулы и таблетки, такие как, например, соединения формулы (I) или соединения формулы (II), приемлемые носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулообразующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т. п. Твердые пероральные препараты могут также быть покрыты оболочками из таких веществ, как сахар, или иметь кишечнорастворимое покрытие, чтобы модулировать основное место всасывания. 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 сывороточный альбумин человека, описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams и Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, в особенности см. стр. 958-989.

Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как

регулирующие pH и буферные агенты, стабилизирующие, загущающие, увлажняющие и окрашивающие агенты и т. д. Концентрация биспецифического антитела к EGFR/c-Met в фармацевтическом составе может варьироваться от менее около 0,5%, обычно по меньшей мере около 1% и до 15%, 20%, 30%, 40% или 50% масс., и может быть выбрана преимущественно на основании необходимой дозы, объемов текучей среды, значений вязкости и т. д. в соответствии с выбранным способом введения. Фармацевтические композиции в твердых формах могут содержать от около 0,1 мг до около 2000 мг, например около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 500 мг около 600 мг или около 1000 мг активного ингредиента.

Способом введения может быть любой приемлемый путь доставки антитела испытуемому, такой как парентеральное введение, например внутрикожное, внутримышечное, внутривенное, внутривенное или подкожное, легочное, трансмукозальное (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное введение) с использованием такой лекарственной формы, как таблетки, капсулы, растворы, порошки, гели, гранулы; и введение антитела, содержащегося в шприце, имплантированном устройстве, осмотическом насосе, картридже, микронасосе; или же с помощью других средств, которые хорошо известны в данной области и очевидны для квалифицированного специалиста. Локализованное введение можно обеспечить, например, посредством доставки в опухоль, в сустав, бронхи, брюшную полость, капсулу, хрящ, полость, мозжечок, желудочек мозга, толстую кишку, шейку матки, желудок, печень, миокард, кость, таз, перикард, полость живота, плевру, предстательную железу, легкие, прямую кишку, почку, сетчатку, позвоночник, суставную сумку, грудную клетку, матку, сосуд, внутрь мочевого пузыря, поврежденную ткань, вагинально, ректально, буккально, сублингвально, интраназально или трансдермально.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на приведенные ниже конкретные примеры, не имеющие ограничительного характера.

Пример 1. JNJ-372 в комбинации с лазертинибом уничтожало опухолевые клетки в модели H1975 карциномы легких человека с ксенотрансплантатом

Целью исследования была оценка противоопухолевой активности JNJ-372 в комбинации с TKI 3-го поколения лазертинибом и осимертинибом для ксенотрансплантатов H1975 легких человека с активирующими мутациями EGFR (L858R) и определяющими резистентность мутациями второго сайта EGFR (T790M), а также для ксенотрансплантатов H1975-HGF с активацией пути c-Met аутокринной сверхэкспрессией человеческого HGF (лиганд c-Met).

Способы

На момент начала лечения самки безтимусных голых мышей (Crl:NU(Ncr)-Foxn1nu, Charles River) были в возрасте девять недель с массой тела (BW) в диапазоне 19,0-27,2 грамма (г). Животные получали воду без ограничений (обратный осмос, 1 ч/млн. Cl) и питание по диете NIH 31 Modified and Irradiated Lab Diet®, состоящей из 18,0%

сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0% сырой клетчатки. Мышей размещали на облучаемой подстилке Enrich-o'cobs™ Laboratory Animal Bedding в статических микроизоляторах на 12-часовом цикле освещения при 20-22 °C (68-72 °F) и влажности 40-60%. Все исследования соответствовали рекомендациям Guide for Care and Use of Laboratory Animals в отношении ограничений, разведения, хирургических процедур, норм питания и потребления жидкостей и ветеринарного ухода.

Культура опухолевых клеток

Клетки NCI-H1975 культивировали до середины логарифмической фазы роста в среде RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM глутамин, 100 ед./мл пенициллин G-натрия, 25 мкг/мл гентамицина и 100 мкг/мл стрептомицинсульфата. Опухолевые клетки культивировали во флаконах для тканевой культуры в увлажняемом инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха.

Имплантация и рост опухоли in vivo

В день имплантации клетки NCI-H1975 собирали во время логарифмической фазы роста и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) при концентрации 5×10^7 клеток/мл. Ксенотрансплантаты инициировали подкожной имплантацией 5×10^6 клеток NCI-H1975 каждому животному (0,1 мл суспензии) в правый бок каждого животного, и осуществляли мониторинг опухолей по мере того, как их объемы приближались к целевому диапазону 150-200 мм³. Через пятнадцать дней животных разбивали на группы по расчетным объемам опухоли на основании измерений размеров ширины и длины опухоли с округлением до ближайших целых значений в мм. Впоследствии животных эвристически сортировали в группы лечения, балансируя распределение от малых до больших по размерам опухолей в различные группы. Остальных животных распределяли субъективным образом, чтобы свести к минимуму стандартную ошибку в размерах опухоли между группами, до тех пор пока число животных, распределенных в каждую когорту не соответствовало дизайну протокола. Объемы отдельных опухолей лежали в пределах от 108 до 288 мм³, в результате средние объемы опухолей внутри группы составляли от 206 до 209 мм³ для всех групп. Размер опухоли в мм³ определяли по следующей формуле:

$$\text{Объем опухоли} = (w^2 \times l) / 2,$$

где w= ширина и l=длина опухоли в мм. Вес опухоли оценивали, исходя из того, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли.

Испытуемые препараты

JNJ-372 (также называемый CNTO4424 или HH80) и изотипический контроль вводили в количестве 1 мг/мл в PBS, что обеспечивало дозу 10 мг/кг. Порошок осимертиниба суспендировали в концентрации 1 мг/мл в 20% (масс./об.) гидроксипропил-бета-циклодекстрине (20% HPBCD) в деионизованной воде и перемешивали на магнитной мешалке в течение 15 мин до образования равномерно диспергированной суспензии. Порошок лазертиниба (также называемый JNJ-70080595, JNJ-595 или YH-CNT) суспендировали в концентрации 1,17 мг/мл в 0,5% (масс./об.) метилцеллюлозы (0,5% MC,

несущая среда) в деионизованной воде, что обеспечивало активную дозу 10 мг/кг. Все дозируемые растворы составляли таким образом, чтобы обеспечивать заявленную дозу в мг/кг при объеме дозирования 10 мл/кг.

Обработка

В исследовании использовали самок безтимусных голых мышей (n=10/группа). Лечение начинали после того, как размер п/к опухолей достигал приблизительно от 100 до 300 мм³, и дозирование начинали в соответствии с планом лечения, приведенным в **таблице 2**. JNJ-372, антитело изотипического контроля, осимертиниб и лазертиниб (также называемый JNJ-595) дозировали в концентрации 10 мг/кг (эффективная концентрация). JNJ-372 вводили два раза в неделю в/б в течение 3 недель, а осимертиниб и лазертиниб вводили перорально ежедневно в течение 21 дня. Контрольная группа получала несущую среду перорально ежедневно в течение 21 дня, а антитело изотипического контроля вводили два раза в неделю в/б в течение 3 недель. Наблюдали изменения массы тела и объема опухоли у мышей до дня 95 и проводили эвтаназию, если объем отдельной опухоли достигал 2000 мм³ или по завершении исследования.

Таблица 2

Группа	n	Схема лечения 1				Схема лечения 2			
		Агент	мг/кг	Способ	График	Агент	мг/кг	Способ	График
1	10	Несущая среда*	-	п/о	1 р. в д. x 21	Изотип	10	в/б	1 р. в 2 нед. x 3
2	10	JNJ-595	10	п/о	1 р. в д. x 21	-	-	-	
3	10	Осимертиниб	10	п/о	1 р. в д. x 21	-	-	-	
4	10	JNJ-372	10	в/б	1 р. в 2 нед. x 3	-	-	-	
5	10	JNJ-595	10	п/о	1 р. в д. x 21	JNJ-372	10	в/б	1 р. в 2 нед. x 3
6	10	Осимертиниб	10	п/о	1 р. в д. x 21	JNJ-372	10	в/б	1 р. в 2 нед. x 3
*несущая среда=0,5% МС в воде									

Расчет и анализ данных

Относительное изменение массы тела для отдельных мышей вычисляли по формуле: $(W/W_0) \times 100$, где «W» обозначает массу тела в определенный день, а «W₀» обозначает массу тела на момент начала лечения. Массу тела графически отображали как средний % от исходной массы тела $\pm$ станд. ош. среднего.

Данные объема опухоли графически отображали как средний объем опухоли $\pm$

станд. ош. среднего. Объем опухоли рассчитывали по формуле: объем опухоли (мм^3) = $(D \times d^2) / 2$; где «D» обозначает наибольший диаметр, а «d» наименьший диаметр, определяемые по измерениям штангенциркулем.

%TGI определяли как разность между средней опухолевой нагрузкой группы лечения и контрольной группы, рассчитываемую по формуле $\% \Delta TGI = [(TV_c - TV_{c0}) - (TV_t - TV_{t0})] / (TV_c - TV_{c0}) \times 100$, где «TV_c» представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TV_{c0}» представляет собой среднюю начальную опухолевую нагрузку в данной контрольной группе, «TV_t» представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в получавшей лечение группе, а «TV_{t0}» представляет собой среднюю исходную опухолевую нагрузку в группе лечения. Животных исключали из исследований при достижении максимального объема опухоли $\geq 2000 \text{ мм}^3$ или при выявлении неблагоприятных клинических проявлений. CR определяли как полный ответ (полная регрессия опухоли), при котором в последний день анализа размеры опухоли было невозможно измерить.

Данные объема опухоли и массы тела представляли графически с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad, вер. 7). Статистическую значимость оценивали для всех попарных сопоставлений на последний день исследования, когда в каждой группе оставалось по меньшей мере восемь мышей. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$. Статистическую значимость объема опухоли и массы тела рассчитывали на основании линейной модели со смешанными эффектами с помощью программного обеспечения R вер. 3.4.2 (с использованием приложения Shiny вер. 3.3 собственной разработки Janssen), при этом лечение и время рассматривались в качестве фиксированных эффектов, а животные - как случайный эффект. Логарифмическое преобразование (основание 10) выполняли, если отдельные продольные траектории ответа были нелинейными. Информацию, полученную в рамках данной модели, использовали для проведения попарных сопоставлений лечения с контрольной группой или между всеми группами лечения.

Данные выживаемости откладывали на графике и анализировали с использованием GraphPad Prism 7.04 для Windows, при этом день 1 рассматривали как день начала лечения. Логранговый (Кокс - Мантаель) анализ включал данные для всех животных в группе, кроме тех, гибель которых рассматривали как не связанную с лечением (NTR). Проводили двухсторонние статистические анализы с уровнем значимости $P=0,05$. В случае множественных сравнений не проводили коррекцию статистических критериев. Различия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Масса тела

В данных исследованиях было невозможно оценить переносимость монотерапии с JNJ-372 или в комбинации с любым TKI, поскольку JNJ-372 не связывается с мышиными EGFR или c-Met. В соответствии с этим проведение монотерапевтического лечения с JNJ-372 не приводило к заметной потере массы тела у безтимусных мышей с

имплантированным H1975-ксенотрансплантатом по сравнению с контрольной группой на день 29 (**ФИГ. 1**). Лечение осимертинибом или лазертинибом, как в форме монотерапии, так и в комбинации с JNJ-372, приводило к некоторой временной потере массы тела в модели H1975 и недостаточному набору массы тела по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Потеря массы тела незначительно изменялась при комбинации осимертиниба или лазертиниба с JNJ-372 по сравнению с монотерапией осимертинибом или лазертинибом. По причине неблагоприятных клинических проявлений в дни 21, 43 и 71 проводили эвтаназию одного животного из групп, получавших лазертиниб, JNJ-372 и JNJ-372 в комбинации с лазертинибом соответственно; при этом было не очевидно, было ли это связано с опухолевой нагрузкой или лечением.

Эффективность

В исследовании H1975 монотерапевтическое лечение JNJ-372, лазертинибом или осимертинибом приводило к значительному TGI ксенотрансплантатов H1975 на день 28 (86%, 112% и 111% соответственно) по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,0003$). Комбинация JNJ-372 с либо лазертинибом, либо осимертинибом приводило к 112% TGI по сравнению с контрольными группами на день 28 ($p < 0,0001$). Кроме того, комбинация JNJ-372 с осимертинибом демонстрировала статистически значимые величины TGI по сравнению любым вариантом монотерапии ($p \leq 0,03$) и приводило к CR у одного животного. Комбинация JNJ-372 с лазертинибом демонстрировала заметную величину TGI по сравнению с монотерапией JNJ-372 ($p < 0,0001$) с незначительной тенденцией более продолжительной задержки возобновления роста опухоли по сравнению с монотерапией лазертинибом. Комбинация JNJ-372 с лазертинибом приводила к CR у 7 из 10 мышей по сравнению с 1 из 10 CR среди мышей, получавших один только лазертиниб. Комбинация JNJ-372 с либо лазертинибом, либо осимертинибом обеспечивала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,0003$). Комбинация JNJ-372 с лазертинибом демонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с монотерапией JNJ-372 и монотерапией лазертинибом ($p \leq 0,0344$). Комбинация JNJ-372 с осимертинибом демонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с монотерапией JNJ-372 ($p < 0,0001$) с незначительной тенденцией преимущества выживаемости по сравнению с монотерапией осимертинибом.

В **таблице 3** представлены p-значения для ингибирования роста опухоли в модели ксенотрансплантата H1975. На **ФИГ. 2** приведен средний объем опухоли (мм³) через определенное число дней после имплантации опухоли у безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975, получавших монотерапию JNJ-372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом. На **ФИГ. 3** приводится график Каплана - Мейера для процента оставшихся животных среди мышей с ксенотрансплантатами H1975, получавших получавших монотерапию JNJ-372 или комбинацию с лазертинибом или осимертинибом. В **таблице 4** представлены p-значения для статистики выживаемости в модели ксенотрансплантата H1975.

Таблица 3

Обработка	Контроль	Лазертиниб	Осимертиниб	JNJ-372
Лазертиниб	< 0,0001	-	-	-
Осимертиниб	< 0,0001	-	-	-
JNJ-372	0,0003	-	-	-
Лазертиниб+JNJ-372	< 0,0001	0,1606	-	< 0,0001
Осимертиниб+JNJ-372	< 0,0001	-	0,0307	< 0,0001

Таблица 4

Обработка	Контроль	Лазертиниб	Осимертиниб	JNJ-372
Лазертиниб	0,0022	-	-	-
Осимертиниб	0,0037	-	-	-
JNJ-372	0,0582	-	-	-
Лазертиниб+JNJ-372	0,0002	0,0344	-	< 0,0001
Осимертиниб+JNJ-372	0,0005	-	0,1259	< 0,0001

Пример 2. JNJ-372 в комбинации с лазертинибом или осимертинибом в H1975-HGF уничтожало опухолевые клетки в модели карциномы легких человека с ксенотрансплантатом

План эксперимента был подобен описанному в примере 1 за исключением того, что, в исследовании использовали клетки H1975 после стабильной трансфекции для экспрессии фактора роста гепатоцитов (HGF) (клетки H1975-HGF), и они далее упоминаются как H1975-HGF-CNT. Клетки культивировали в среде RPMI 1640, содержащей 2 mM L-глутамин (Invitrogen, № кат. 11875-127). В среду добавляли 10% эмбриональной бычьей сыворотки после тепловой инактивации и 2 мкг/мл пуромицина. Пуромицин использовали в качестве селективного агента в системе клеточной культуры. Клетки культивировали во флаконах для тканевой культуры в увлажняемом инкубаторе при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и 95% воздуха.

Результаты

Масса тела

В исследовании H1975-HGF проведение монотерапевтического лечения с JNJ-372 не приводило к заметной потере массы тела у мышей H1975-HGF-опухолью по сравнению с контрольной группой на день 28 (**ФИГ. 4**). Лечение осимертинибом или лазертинибом, как форме монотерапии, так и в комбинации с JNJ-372, приводило к некоторой временной потере массы тела и недостаточному набору массы тела по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Потеря массы тела незначительно изменялась при комбинации осимертиниба или лазертиниба с JNJ-372 по сравнению с монотерапией осимертинибом или лазертинибом соответственно. По одной мыши из групп монотерапии осимертинибом и JNJ-372 и двух мышей из группы, получавшей JNJ-372 в комбинации с лазертинибом, обнаруживали мертвыми или умерщвляли в дни 51, 53, 70 и 36 соответственно,

вследствие неблагоприятных клинических проявлений; при этом было не очевидно, было ли это связано с опухолевой нагрузкой или лечением.

Группы лечения соответствовали приведенным в **таблице 2**.

Эффективность

В исследовании H1975-HGF монотерапия с JNJ-372 или лазертинибом приводила к 70% и 75% TGI соответственно для ксенотрансплантатов H1975-HGF по сравнению с контрольной группой на день 28 ($p=0,0059$ и $p=0,0030$ соответственно). Лечение осимертинибом приводило к статистически незначимой величине 57% TGI по сравнению с контрольной группой на день 28 ($p=0,0651$). Комбинации JNJ-372 с либо лазертинибом, либо осимертинибом приводили к 109% или 108% TGI соответственно по сравнению с контрольными группами на день 28 лечения ($p < 0,0001$). Кроме того, комбинация JNJ-372 с либо лазертинибом, либо осимертинибом приводило к значительным величинам TGI по сравнению с монотерапией JNJ-372 или соответствующим TKI ($p < 0,0001$). Наконец, JNJ-372 с лазертинибом приводил к CR у 3 из 10 мышей, тогда как монотерапия лазертинибом приводила к 2 из 10 CR. Комбинация JNJ-372 с осимертинибом приводила к CR у 4 из 10 мышей. Комбинация JNJ-372 с либо лазертинибом, либо осимертинибом обеспечивала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Комбинация JNJ-372 с лазертинибом демонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с монотерапией JNJ-372 и монотерапией лазертинибом ($p \leq 0,0131$). Комбинация JNJ-372 с осимертинибом демонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости по сравнению с монотерапией JNJ-372 и монотерапией осимертинибом ($p < 0,0001$).

В **таблице 5** представлены p -значения для ингибирования роста опухоли в модели ксенотрансплантата H1975-HGF. На **ФИГ. 5** приводится средний объем опухоли (мм^3) через определенное число дней после имплантации опухоли у безтимусных мышей с ксенотрансплантатами H1975-HGF, получавших монотерапию JNJ-372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом. На **ФИГ. 6** приведен график Каплана - Мейера для процента оставшихся животных среди мышей с ксенотрансплантатами H1975-HGF, получавших монотерапию JNJ-372 или комбинацию с лазертинибом и осимертинибом. В **таблице 6** представлены p -значения для статистики выживаемости в модели ксенотрансплантата H1975-HGF.

Таблица 5

Обработка	Контроль	Лазертиниб	Осимертиниб	JNJ-372
Лазертиниб	0,0030	-	-	-
Осимертиниб	0,0651	-	-	-
JNJ-372	0,0059	-	-	-
Лазертиниб+JNJ-372	< 0,0001	< 0,0001	-	< 0,0001
Осимертиниб+JNJ-372	< 0,0001	-	< 0,0001	< 0,0001

Таблица 6

Обработка	Контроль	Лазертиниб	Осимертиниб	JNJ-372
Лазертиниб	< 0,0001	-	-	-
Осимертиниб	< 0,0001	-	-	-
JNJ-372	< 0,0001	-	-	-
Лазертиниб+JNJ-372	< 0,0001	0,0131	-	0,0004
Осимертиниб+JNJ-372	< 0,0001	-	< 0,0001	< 0,0001

Выводы

Целью проведенных исследований была оценка противоопухолевой активности JNJ-372 в комбинации с EGFR TKI 3-го поколения осимертинибом и лазертинибом в человеческих опухолях HMPЛ H1975 и H1975-HGF.

JNJ-372 в комбинации с осимертинибом или лазертинибом демонстрировало повышенную противоопухолевую эффективность (за счет увеличения TGI и/или CR) по сравнению с монотерапией JNJ-372 и соответствующим TKI в обоих моделях ксенотрансплантатов H1975 и H1975-HGF. При лечении осимертинибом или лазертинибом отмечалась некоторая временная потеря массы тела. Было невозможно оценить переносимость JNJ-372 в комбинациях с TKI, поскольку JNJ-372 не связывается с мышинными EGFR или c-Met.

В целом, данные по обоим моделям H1975 и H1975-HGF показывают, что комбинированное лечение TKI с JNJ-61186372 может обеспечивать более высокую противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией TKI и может рассматриваться для дальнейшего исследования в клинических условиях.

Пример 3. Исследование 61186372ED11001. Открытое исследование с увеличением дозы в фазе 1 с первым применением на человеке для JNJ-61186372, человеческого биспецифического антитела против EGFR и c-Met у субъектов с немелкоклеточным раком легкого на поздних стадиях

Настоящее исследование представляет собой открытое многоцентровое, состоящее из 2 частей исследование с увеличением дозы в фазе 1 с первым применением на человеке для оценки безопасности и ФК, подготовки рекомендаций в отношении дозы для фазы 2 (RP2D) и рекомендаций в отношении дозы комбинированной схемы фазы 2 (RP2CD), а также для предварительной оценки эффективности JNJ-61186372 в качестве монотерапии и в комбинации с лазертинибом у субъектов в возрасте ≥ 18 лет с HMPЛ на поздних стадиях. Цели и конечные точки исследования описаны в **таблице 7**.

Таблица 7

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
Первичная	
Часть 1. Увеличение дозы монотерапии и комбинированной дозы Определить максимально	Дозолимитирующая токсичность (DLT)

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
переносимую дозу (МПД), если таковая существует (часть 1, только увеличение дозы монотерапии), и рекомендуемую дозу для фазы 2 (RP2D) / рекомендуемую дозу комбинированной схемы для фазы 2 (RP2CD) для субъектов с НМРЛ, получавших JNJ-61186372 или JNJ-61186372 и лазертиниб соответственно	
Часть 2. Расширение популяции увеличенной дозы монотерапии и комбинированной терапии Определить безопасность, переносимость и противоопухолевую активность монотерапии JNJ-61186372 при RP2D, а также комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба при RP2CD Оценить противоопухолевую активность JNJ-61186372 при RP2D и комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба при RP2CD в выбранных популяциях субъектов с подтвержденной (-ыми) мутацией (-ями) EGFR, у которых отмечалось прогрессирование после лечения со стандартным уходом	Неблагоприятные явления определяли в соответствии с критериями NCI CTCAE вер. 4.03 у субъектов, получавших схему RP2D с JNJ-61186372 Общая частота ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR) и частота клинической эффективности (CBR) в соответствии с определением исследователя согласно критериям ответа при солидных опухолях (RECIST) вер. 1.1
Вторичные	
Монотерапия JNJ-61186372 и комбинация JNJ-61186372+лазертиниб Оценить дополнительные показатели клинических преимуществ JNJ-61186372 в рамках монотерапии и в комбинации с лазертинибом	Выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость (OS), время до определения неэффективности лечения (TTF) ФК параметры сыворотки для JNJ-61186372, включая, без ограничений,

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
Оценить ФК и иммуногенность монотерапии JNJ-61186372 и комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба после введения многократной дозы субъектам с NSCLC	$C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_{(t1-t2)}$, AUC_{τ} , C_{trough} и R; обнаружение антител к JNJ-61186372 ФК параметры плазмы для лазертиниба, включая, без ограничений, $C_{\max}$, $T_{\max}$ и C_{trough}
Поисковые	
Исследовать взаимосвязь между ФК сыворотки и маркерами фармакодинамики (ФД) (например, растворимые EGFR и c-Met) Исследовать биомаркеры, прогнозирующие клинический ответ и резистентность к JNJ-61186372 в крови и опухолевой ткани	

ОБЗОР СХЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование представляет собой открытое многоцентровое, состоящее из 2 частей исследование с увеличением дозы в фазе 1 с первым применением на человеке для оценки безопасности и ФК, подготовки рекомендаций в отношении дозы для фазы 2 (RP2D) и рекомендаций в отношении дозы комбинированной схемы фазы 2 (RP2CD), а также для предварительной оценки эффективности JNJ-61186372 в качестве монотерапии и в комбинации с лазертинибом у субъектов в возрасте ≥ 18 лет с НМРЛ на поздних стадиях.

Часть 1. Увеличение дозы монотерапии и комбинированной дозы JNJ-61186372. Традиционную схему 3+3 будут использовать, чтобы определить МПД (или максимальную вводимую дозу [МАО], если МПД не была определена) и схему (-ы) RP2D для монотерапии JNJ-61186372, а также RP2CD для комбинации JNJ-61186372 и лазертиниба у субъектов с НМРЛ на поздних стадиях. Общее число субъектов, включенных в каждый этап увеличения дозы, будет зависеть от уровня дозы, при котором достигаются МПД или МАО, и показано ли расширение когорты дозы. Могут включаться дополнительные субъекты в когорту дозы, которая была уже объявлена SET безопасной, чтобы собрать дополнительные данные по безопасности и ФК при данной дозе, до 20 субъектов на когорту дозы. Дополнительные субъекты могут быть включены в когорты доз части 1 для конкретных стран, чтобы установить безопасность и ФК, если этого требуют их соответствующие органы здравоохранения.

Для увеличения комбинированной дозы JNJ-61186372 и лазертиниба будут применять стратегию, адаптированную по результатам предшествующих исследований комбинированной терапии антител и ТКИ у субъектов, имеющих НМРЛ с мутацией EGFR, чтобы определить RP2CD для JNJ-61186372 и лазертиниба, при этом целевая доза каждого агента в RP2CD будет такой же, как RP2D для каждого агента в ходе монотерапии. Общее число субъектов, включенных в исследование с увеличением комбинированной дозы,

будет зависеть от числа тестируемых уровней дозы и когорт дозы, для которых будет достигнут RP2CD, а также от того, потребуются ли расширения когорты дозы для определения RP2CD. Как и в случае увеличения дозы при монотерапии, могут включаться дополнительные когорты комбинированной терапии для конкретных стран, чтобы установить безопасность и ФК, если этого требуют их соответствующие органы здравоохранения.

Часть 2. Расширение популяции при монотерапии и комбинированной терапии JNJ-61186372. Включение в когорты A-D части 2 будет начинаться после определения схемы RP2D для монотерапии JNJ-61186372 в части 1. В ходе части 1 при определении схемы (схем) RP2D в исследование первоначально будет включаться до приблизительно 120 субъектов с НМРЛ на поздней стадии, у которых ранее была диагностирована активирующая мутация EGFR, с измеряемыми проявлениями заболевания и прогрессирования заболевания после системного противоракового лечения их заболевания. Цель когорт A-D части 2 заключается в том, чтобы лучше охарактеризовать безопасность и ФК JNJ-61186372 и изучить клиническую активность в подгруппах с опухолями, идентифицированными на молекулярном уровне. В когортах C и D SET может рекомендовать включение до 70 дополнительных субъектов, опираясь в каждом случае на данные по безопасности и эффективности. Кроме того, SET может ограничивать включение субпопуляциями, если клинические преимущества были продемонстрированы для популяций с молекулярным уровнем в пределах когорты.

После определения RP2CD для комбинации JNJ-61186372 и лазертиниба в ходе части 1 увеличения комбинированной дозы, прежде чем переходить к части 2 расширения когорты E комбинированной терапии, имеющиеся данные по безопасности, ФК и предварительной эффективности будут передаваться компетентным органам здравоохранения. Приблизительно 25 субъектов, имеющих НМРЛ с мутацией EGFR, на поздней стадии будет включаться в дальнейшее исследование для определения безопасности, переносимости и предварительной эффективности комбинированной терапии. Субъектами будут либо ранее не получавшие лечение для поздних стадий заболевания, либо с прогрессированием после лечения первой линии эрлотинибом, гефитинибом, афатинибом или после лечения первой или второй линии с применением EGFR TKI третьего поколения.

Общее исследование

Для части 1 и части 2 исследование подразделяется на 3 периода. В период скрининга соответствие субъекта критериям для включения будет определяться в течение до 28 дней перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства. Период лечения будет продолжаться от первой дозы исследуемого лекарственного средства до 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Период последующего наблюдения начнется в конце периода лечения и продолжится, по мере наблюдения за выживаемостью субъектов и последующего противоракового лечения до завершения исследования. Для субъектов, которые окончательно прекращают все лечение в рамках

исследования по любой причине, кроме прогрессирования заболевания по радиологическим данным или отзыва согласия, будут продолжать оценивать заболевание в соответствии с графиком протокола до подтверждения прогрессирования по радиологическим данным или до начала новой противораковой терапии, в зависимости от того, что наступит раньше.

Исследование будут проводить в поликлинических условиях. Субъекты будут посещать центр исследования в заранее установленные дни для введения исследуемого лекарственного средства и оценок в рамках исследования (например, контроль неблагоприятных явлений, физические осмотры, применение сопутствующих лекарственных средств, лабораторные оценки и сбор проб для ФК). При необходимости можно планировать более частые посещения центра в зависимости от новых наблюдений в отношении безопасности. Контроль безопасности будут проводить одинаковым образом для части 1 и части 2 исследования и включает оценку неблагоприятных явлений и лабораторных отклонений, степень которых будут определять в соответствии с NCI CTCAE (вер. 4.03). К другим оценкам безопасности относится мониторинг основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмм (ЭКГ) и физические осмотры. Дополнительные оценки безопасности, такие как рентгеноскопия грудной клетки и оценки ФВЛЖ (эхокардиограмма или MUGA), будут проводить для субъектов, получающих комбинацию JNJ-61186372 и лазертиниба в ходе части 1 и части 2 исследования. Общую безопасность JNJ-61186372 в форме монотерапии и в комбинации с лазертинибом будет оценивать группа по оценке безопасности (SET).

Противоопухолевую активность будут определять на основании клинического ответа в соответствии с критериями оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST вер. 1.1) (Eisenhauer et al., Eur J Cancer 2009;45(2):228-247). Исследователь будет оценивать очаги заболевания по данным радиологической визуализации, физического обследования и других процедур, проводимых по мере необходимости, и все результаты будут отражаться в индивидуальной регистрационной карте (CRF). В части 2 может допускаться интрасубъектное увеличение дозы для субъектов с заболеванием без прогрессирования (см. раздел 3.5), если SET выберет новые или модифицированные величины RP2D или RP2CD.

Популяция субъектов

В настоящее исследование будут включены субъекты с НМРЛ на поздних стадиях, поскольку такие опухоли могут демонстрировать потенциальный ответ на лечение JNJ-61186372. Кроме того, все субъекты демонстрировали прогрессирование, или же они не будут соответствовать критериям или отказались от всех других доступных в настоящее время разрешенных к применению вариантов лечения, и будут нуждаться в дополнительных эффективных вариантов лечения.

В части 1 (увеличение дозы) исследования будут включаться субъекты с НМРЛ на поздних стадиях. Только для части 1 увеличения комбинированной дозы у субъектов должна быть диагностирована активирующая мутация EGFR экзон 19del или L858R, и они

не должны были ранее получать лечение ТКІ для поздних стадий заболевания или демонстрировать прогрессирование после лечения первой линии ТКІ первого или второго поколения, или получать лечение ТКІ третьего поколения в условиях терапии первой или второй линии, и они не отвечают критериям для включения в когорту С. Общее число субъектов будет зависеть от уровня дозы, при котором достигаются МПД или МАО, и показано ли расширение когорты дозы.

В части 2 (расширение популяции дозы) приблизительно до 145 субъектов с проведенным ранее лечением НМРЛ на поздней стадии с ранее диагностированной активирующей мутацией EGFR и измеряемыми проявлениями заболевания будут первоначально включаться в одну из 5 отдельных когорт в соответствии с приведенным ниже определением:

Когорта А: субъекты с проводившимся ранее лечением прогрессирующей опухоли, связанной с EGFR

Когорта В: субъекты с проводившимся ранее лечением прогрессирующей опухоли, независимой от EGFR.

Когорта С: субъекты с подтвержденными изменениями EGFR или с-Met, которые опосредуют резистентность к проводившемуся ранее лечению ТКІ третьего поколения (например, осимертиниб), или в случае первичного заболевания с экзон 20ins - к проводившемуся ранее лечению ТКІ с известной активностью при заболевании, связанном с экзон 20ins (например, позитиниб). Изменения должны быть подтверждены ранее установленными параметрами с использованием анализов местной лаборатории эквивалентной ткани опухоли перед скринингом до тех пор, пока для централизованного тестирования не будут доступны надлежащим образом подтвержденные NGS для цДНК или опухолевая ткань. После их получения для всех субъектов будет проведена централизованная оценка соответствия критериям на основании характеристик EGFR и с-Met образца опухоли, полученного в период скрининга, или эквивалентной опухолевой ткани, полученной перед периодом скрининга, но после лечения с применением самой современной системной противораковой терапии.

Когорта D: субъекты с ранее диагностированной активирующей мутацией EGFR вставки в экзоне 20.

Когорта Е (комбинация JNJ-61186372 и лазертиниба): субъекты, имеющие НМРЛ с мутацией EGFR на поздних стадиях, характеризующийся экзоном 19del или L858R с чувствительными активирующими мутациями.

В когортах С и D SET может рекомендовать включение до 70 дополнительных субъектов, опираясь в каждом случае на результаты промежуточного контроля. Возможна замена субъектов, у которых центральная лаборатория не подтвердила наличие у них мутации EGFR. В связи с меняющимися стандартами ухода и перекрывающимися целевыми популяциями когорты А и В будут закрыты для дальнейшего включения после открытия когорт С и D. Приблизительно 25 субъектов будет включаться в комбинированную когорту Е для дополнительного определения безопасности,

переносимости и предварительной эффективности комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба при RP2CD.

Комбинация JNJ-61186372 и лазертиниба

Значения RP2D для монотерапии (1050/1400 мг для JNJ-61186372 и 240 мг для лазертиниба) и профили ФК для JNJ-61186372 и лазертиниба были установлены в рамках их соответствующих FII исследований с увеличением дозы, в ходе которых ни для одного из соединений не регистрировалась DLT вплоть до доз, превышающих их соответствующие RP2D (1400 мг для JNJ-61186372 и 320 мг для лазертиниба). Профиль безопасности и предварительная эффективность для обоих препаратов в популяции с НМРЛ с мутацией EGFR основаны на клиническом опыте для приблизительно 100 субъектов в каждом исследовании, в том числе включенных в когорты расширения популяции при их соответствующей RP2D. Кроме того, оба агента продемонстрировали клиническую активность в целевой популяции, начиная с доз ниже их соответствующих RP2D (700 мг для JNJ-61186372 и 240 мг для лазертиниба), что обеспечивает возможность сохранения эффективности, если профиль безопасности комбинации потребует дозирования любого из препаратов ниже уровня их RP2D при монотерапии.

Обоснование выбора дозы и схемы лечения

Дозы для анализа при комбинированном исследовании (**таблица 8**) выбирали на основании имеющихся в настоящее время данных по клинической безопасности, переносимости, эффективности и клинической ФК, наблюдавшиеся в ходе FII исследований обоих лекарственных средств, как описано выше, с учетом потенциального перекрытия профилей токсичности и прогнозируемого отсутствия ожидаемой DDI. Начальную дозу JNJ-61186372 устанавливали равной на один уровень дозы ниже (700/1050 мг), чем ее RP2D при монотерапии, тогда как для лазертиниба ее задавали равной ее RP2D (240 мг). В **таблице 8** описаны уровни доз, которые предполагается анализировать в ходе комбинированного исследования.

Таблица 8

*Уровень дозы	JNJ-61186372 (4 X 1 р. в нед. / 1 р. в 2 нед.) (доза < 80 кг/доза ≥ 80 кг)	Лазертиниб (мг/день)
-1**	700/1050	160
1 (начальная доза)	700/1050	240
2	1050/1400	240

*Дополнительные и/или промежуточные уровни дозы можно добавлять в ходе исследования. Когорты можно дополнять при любом уровне дозы ниже МПД для более точных представлений о безопасности, ФК или ФД.

**Уровень дозы -1 соответствует когортам снижения дозы или доз лечения для пациентов, для которых требуется снижение дозы относительно начального уровня дозы.

Несмотря на то что целевые дозы для JNJ-61186372 и лазертиниба в комбинации

находятся в соответствии с их RP2D при монотерапии (1050/1400 мг; и 240 мг соответственно), можно применять, если меняющиеся данные о воздействии указывают на необходимость более высоких доз для достижения эквивалентных целевых уровней ФК воздействия. Если меняющиеся данные о воздействии указывают на необходимость применения более высоких доз, чем уровень 2 (**таблица 8**), для достижения уровней воздействия, наблюдаемых при монотерапии RP2D любым из препаратов, данные по комбинированной безопасности, ФК и эффективности будут передаваться соответствующим органам здравоохранения, а также обоснование следующего предлагаемого уровня когорты дозы, перед началом исследования для очередной когорты комбинированной терапии.

Схема дозирования комбинированной терапии

В рамках существующей схему дозирования монотерапии лазертиниба вводят в ходе ежедневной пероральной терапии, тогда как JNJ-61186372 вводят внутривенно еженедельно в течение цикла 1, а впоследствии каждую вторую неделю после этого, начиная с дня 1 цикла 2.

Первую дозу JNJ-61186372 вводят в форме дробной дозы в течение 2 дней (то есть день 1 цикла 1 [350 мг] и день 2 цикла 1 [остальная часть дозы]) для снижения риска реакций, связанных с вливанием, одной из наиболее распространенных форм токсичности, связанных с JNJ-61186372, которые наблюдаются в основном для первой (Д1Ц1) дозы. Кроме того, в настоящее время премедикация стероидами требуется только для такой первой дозы.

Дозирование лазертиниба будет начинаться до инициации лечения JNJ-61186372 не более, чем за 2 часа до введения первой дозы JNJ-61186372 в день 1 цикла 1, и продолжаться в том же порядке затем ежедневно.

Комбинированная схема будет проводиться в рамках 28-дневных циклов, начиная с первой дозы JNJ-61186372 и лазертиниба. Первый 28-дневный цикл (цикл 1) комбинированной схемы должен включать 4 еженедельные дозы JNJ-61186372 и 28 доз лазертиниба, тогда как цикл 2 и все последующие циклы будут включать 2 вводимые раз в две недели дозы JNJ-61186372 и 28 ежедневных доз лазертиниба.

ВЫБОР СУБЪЕКТОВ

Скрининг для поиска пригодных для участия в исследовании субъектов будут проводить в течение 28 дней до первого введения исследуемого лекарственного средства.

Критерии включения и исключения для регистрации в исследовании субъектов описаны в следующих 2 подразделах. Субъекты должны соответствовать всем указанным критериям для участия в исследовании, и спонсор не будет делать никаких исключений в отношении таких критериев. Вместе с тем при наличии вопроса о приведенных ниже критериях включения или исключения исследователю следует обращаться к соответствующему представителю спонсора до регистрации субъекта в исследовании.

Критерии включения

Каждый потенциальный субъект должен удовлетворять всем приведенным ниже

критериям для включения в исследование.

1. Субъект должен быть в возрасте ≥ 18 лет и в дееспособном возрасте для согласия в той юрисдикции, где проводится исследование.
2. У субъекта должен быть диагностирован гистологически или цитологически подтвержденный НМРЛ, который является метастатическим и неоперабельным. У субъектов должно наблюдаться прогрессирование после получения предыдущего лечения по поводу метастатического заболевания, либо они должны не соответствовать критериям для всех других доступных в настоящее время вариантов лечения, либо отказаться от них. В тех случаях, когда субъекты отказываются от доступных в настоящее время вариантов лечения, это должно быть документально отражено в регистрационных записях исследования.
3. Только для части 1 увеличения комбинированной дозы: у субъектов должна быть диагностирована активирующая мутация EGFR экзон 19del или L858R, и они не должны были ранее получать лечение TKI по поводу заболевания на поздних стадиях, или демонстрировать прогрессирование после лечения первой линии TKI первого (эрлотиниб или gefitinib) или второго (афатиниб) поколения, или получать лечение TKI третьего поколения (например, осимертиниб) в условиях терапии первой линии или второй линии, и не соответствовать критериям для включения в когорту C.
Только для части 2: у субъектов также должно быть заболевание с ранее диагностированной активирующей мутацией EGFR (включает как чувствительные к ингибиторам первичные мутации, такие как делеция в экзоне 19 и L858R [когорты C и E], а также устойчивые к зарегистрированным TKI мутации, такие как вставка в экзоне 20 [когорты C и D]). Документированное подтверждение мутации EGFR анализами CLIA-сертифицированной лаборатории (или эквивалентное ей) является обязательным.
4. Для части 1: у субъекта должно быть поддающееся оценке заболевание.
Для части 2: у субъекта должны быть измеряемые проявления заболевания в соответствии с RECIST ver. 1.1.
5. Для части 2:
когорты A и B. В самое последнее время у субъекта должно отмечаться прогрессирование заболевания после лечения зарегистрированным ингибитором EGFR. Исключение. Для субъектов с диагностированными мутациями, связанными с de novo резистентностью к ингибитору EGFR (например, вставки в

экзон 20) требуется только ранее проведенное лечение в комбинации с химиотерапией препаратами платины.

Когорта С: у субъектов должны быть документально подтвержденные изменения в EGFR или c-Met, опосредующие резистентность к ранее проведенному лечению с применением ТКИ третьего поколения (например, осимертиниб), или в случае первичного заболевания, связанного с экзон 20ins, к ранее проведенному лечению с применением ТКИ с известной активностью в отношении заболевания с экзон 20ins (например, позитиниб), что должно быть подтверждено ранее проведенными исследованиями с использованием анализов местной лаборатории эквивалентной опухолевой ткани до скрининга, до тех пор пока не будут доступны надлежащим образом подтвержденные NGS цоДНК или опухолевая ткань для централизованных анализов. После их получения для всех субъектов будет проведена централизованная оценка соответствия критериям на основании характеристик EGFR и c-Met образца опухоли, полученного в период скрининга, или эквивалентной опухолевой ткани, полученной перед периодом скрининга, но после лечения с применением самой современной системной противораковой терапии.

Когорта D: у субъектов должна быть ранее диагностированная вставка в экзон 20 EGFR.

Когорта E (комбинация JNJ-61186372 и лазертиниба): у субъектов должен быть диагностирована активирующая мутация EGFR экзон 19del или L858R, и они не должны были ранее получать лечение ТКИ по поводу заболевания на поздних стадиях, или демонстрировать прогрессирование после лечения первой линии ТКИ первого поколения (эрлотиниб или гефитиниб) или второго (афатиниб) поколения, или наблюдаться прогрессирование заболевания после лечения ТКИ третьего поколения (например, осимертиниб) в условиях терапии первой линии или второй линии, и не соответствовать критериям для включения в когорту С.

6. У субъектов должен быть статус состояния по ECOG 0 или 1.

7. У субъектов должны быть следующие функциональные характеристики органов и костного мозга:

гемоглобин ≥ 10 г/дл;

АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л;

тромбоциты $\geq 75 \times 10^9$ /л;

АСТ и АЛТ ≤ 3 x ULN (верхний предел нормы);

общий билирубин $\leq 1,5$ x ULN; субъекты с синдромом Гилберта могут включаться в исследование, если конъюгированный билирубин находится в пределах нормы;

креатинин сыворотки $< 1,5$ x ULN или, если есть данные, расчетный или измеренный клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м²;

субъекты должны соответствовать критериям по результатам лабораторных анализов без предшествующей трансфузии эритроцитов, трансфузии тромбоцитов или поддерживающей терапии G-CSF в течение 7 дней до даты проведения анализов.

8. До включения в исследования в отношении женщин должны соблюдаться следующие требования:

a. Отсутствие репродуктивного потенциала: пременоархия; постклимактерический период (возраст > 45 лет с аменореей в течение по меньшей мере 12 месяцев); необратимая стерилизация (например, двусторонняя окклюзия труб [которая включает процедуры лигирования труб в соответствии с местными нормативно-правовыми актами], гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия, двусторонняя овариэктомия); или быть иным образом неспособными к беременности.

b. Наличие репродуктивного потенциала и использование эффективного (-ых) способа (-ов) контрацепции в соответствии с местными нормативно-правовыми актами в отношении применения способов контрацепции для субъектов, участвующих в клинических исследованиях, как описано ниже:

1) Практика полного воздержания (если это согласуется с желательным и привычным образом жизни субъекта), которая определяется как воздержание от гетеросексуального полового акта в течение всего периода исследования, в том числе до 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Периодическое воздержание (календарный, симптотермальный, постовуляционный методы) не считается допустимым контрацептивным способом;

или

2) наличие единственного партнера, которому была проведена вазектомия;

или

3) практика 2 способов контрацепции, включая один высокоэффективный способ (то есть апробированное использование пероральных, инъекционных или имплантируемых гормональных методов контрацепции; установка внутриматочной спирали [IUD] или внутриматочной системы [IUS] И второй способ (например, презерватив со спермицидной пенкой/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием или окклюзионный колпачок [диафрагма или цервикальный/вагинальный колпачок] со спермицидной пенкой/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием).

Субъекты должны дать согласие на продолжение контрацепции в течение всего исследования и на ее продолжение в течение еще 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

Примечание. В случае изменения репродуктивного потенциала после начала исследования (например, женщина, которая до этого не была гетеросексуально активной, становится активной, у женщины с пременоархией начинаются менструации), женщина должна начать применять высокоэффективный способ контрацепции, как описано выше.

9. У женщины с репродуктивным потенциалом при скрининге должна быть негативная реакция сыворотки (β -хорионически гонадотропин человека [β -hCG]).
10. Женщина должна согласиться на отказ от донорства яйцеклеток (женских половых клеток, ооцитов) для искусственного оплодотворения во время исследования и в течение 6 месяцев после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства.
11. Мужчина, ведущий половую жизнь с женщиной с репродуктивным потенциалом, должен дать согласие на использование презерватива со спермицидной пенкой/гелем/пленкой/кремом/суппозиторием, а его партнер также должен практиковать высокоэффективный способ контрацепции (т. е. апробированное использование пероральных, инъекционных или имплантируемых гормональных методов контрацепции; установка внутриматочной спирали [IUD] или внутриматочной системы [IUS]).

В случае вазектомии субъекта он по-прежнему должен использовать презерватив (со спермицидом или без него), но его партнер-женщина не обязана использовать контрацепцию.

Все субъекты также не допускаются к донорству спермы во время исследования и в течение 6 месяцев после получения последней дозы исследуемого

лекарственного средства.

12. Субъект должен иметь готовность и возможность соблюдать указанные в настоящем протоколе запреты и ограничения.
13. Каждый субъект должен подписать форму информированного согласия (ICF), указывая, что понимает цели и процедуры, которые требуются для исследования, и добровольно участвует в исследовании, включая требование предоставлять информацию в течение периода последующего наблюдения.
14. Субъекты, соответствующие требованиям для участия в части 2, должны дать согласие на биопсию опухоли до лечения (или представление эквивалентного архивного материала) и на биопсию опухоли во время прогрессирования заболевания, а также на соответствующие пробы крови для анализа цоДНК. Для субъектов в когорте С эквивалентные образцы опухолевой ткани до лечения должны отбираться после лечения с применением наиболее современной предшествующей системной противораковой терапии.

Критерии исключения

Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования.

1. У субъекта диагностировано неконтролируемое интеркуррентное заболевание, в том числе, без ограничений, плохо контролируемая гипертензия или диабет, текущая или активная инфекция или психиатрическое заболевание/социальная ситуация, которые будут ограничивать возможности соблюдения требований исследования.
2. Субъект ранее проходил химиотерапию, целевую противораковую терапию, иммунотерапию или лечение исследовательским противораковым препаратом в течение 2 недель или 4 периодов полувыведения, в зависимости от того, что оказывает более продолжительное воздействие, до первого введения JNJ-61186372. Для препаратов с продолжительными периодами полувыведения максимальное требуемое время с момента последней дозы составляет 4 недели. Токсичность после ранее проведенной противораковой терапии должна быть снижена до исходных уровней или до 1 степени или ниже (кроме алопеции [любой степени], ≤ 2 степени периферической нейропатии и ≤ 2 степени гипотиреоза, стабильного при гормонозаместительной терапии).

Для части 1 «Увеличение комбинированной дозы»: любое проведенное ранее лечение с применением системной противораковой иммунотерапии, в том числе,

без ограничений, препаратами анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4.

Только для части 2:

Когорты А и В: ранее проведенное лечение с применением химиотерапии по поводу метастатического заболевания не допускается, кроме случаев, когда мутация опухоли приводит к de-novo резистентности к EGFR TKI (например, вставки в экзон 20).

Когорта С: ранее проведенное лечение метастатического заболевания с более чем 2 линиями цитотоксической химиотерапии (без учета поддерживающей терапии).

Когорта D: ранее проведенное лечение с применением EGFR TKI с активностью против вставок в экзон 20 EGFR (такого как poziotinib).

Когорта E (комбинация JNJ-61186372 и лазертиниба): любое проведенное ранее лечение с применением системной противораковой иммунотерапии, в том числе, без ограничений, препаратами анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4.

Примечание. Локализованная радиотерапия в паллиативных целях должна быть завершена по меньшей мере за 7 дней перед лечением с JNJ-61186372.

3. Субъекты без проведенного лечения по поводу метастазов головного мозга.
Считаются соответствующими критериям пациенты, которые проходили лечение по поводу метастазов, с клинической стабильностью и без симптомов в течение по меньшей мере 2 недель, и завершившие прием кортикостероидов или получающие их низкую дозу (≤ 10 мг преднизолона или эквивалент) в течение по меньшей мере 2 недель до начала исследуемого лечения. Исключение: субъекты, не проходившие лечения по поводу асимптоматических метастазов головного мозга, каждый из которых менее 1 см в диаметре, могут соответствовать критериям для проведения комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба в части 1 «Увеличение комбинированной дозы» или части 2 «Когорты E расширения для комбинированной терапии».
4. Субъект имел в анамнезе злокачественные новообразования, кроме исследуемого заболевания, в течение 3 лет до начала скрининга (исключениями являются плоскоклеточная и базальноклеточная карцинома кожи и карцинома шейки матки in situ, или злокачественное новообразование, которое, по мнению исследователя и по согласованию с медицинским монитором спонсора, считается излеченным или имеющим минимальный риск рецидива в течение года после скрининга).
5. У субъекта в анамнезе отражено клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание, в том числе, без ограничений:
 - ☐ диагноз тромбоза глубоких вен или легочной эмболии в течение 1 месяца до

первой дозы исследуемого лекарственного средства, или любого из следующего в течение 6 месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, коронарное/периферическое артериальное шунтирование или любой острый коронарный синдром; клинически не значимый тромбоз, такой как необструктивные связанные с катетером тромбы, не является причиной исключения;

удлиненный интервал QTcF > 480 мсек или клинически значимая сердечная аритмия, или электрофизиологическое заболевание (например, установка имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора или фибрилляции предсердий с неконтролируемой частотой);

неконтролируемая (стабильная) гипертензия: систолическое артериальное давление > 180 мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление > 100 мм рт. ст.; застойная сердечная недостаточность в соответствии с определением Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) III-IV класса (приложение 2) или госпитализация по поводу ЗСН (любой класс NYHA) в течение 6 месяцев с дня 1 исследования;

перикардит/клинически значимый перикардальный выпот;
миокардит;

исходный уровень фракции выброса ФВЛЖ ниже нижней границы нормального диапазона (LLN) по оценкам эхокардиограммы при скрининге или при сканировании посредством радионуклидной вентрикулографии (MUGA).

6. У субъекта диагностировано лептоменингеальное заболевание.
7. У субъекта отмечаются известные аллергии, гиперчувствительность или непереносимость JNJ-61186372 или его эксципиентов.
8. Субъект получал исследовательское лекарственное средство (включая исследовательские вакцины, но кроме противораковой терапии [см. критерий исключения № 2]), или использовал инвазивное исследовательское медицинское устройство в течение 6 недель до планируемой первой дозы исследуемого лекарственного средства.
9. Субъектом является беременная или кормящая грудью женщина, либо планируется беременность во время участия в данном исследовании или в пределах 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

10. Субъектом является мужчина, который планирует зачатие ребенка во время участия в этом исследовании или в течение 6 месяцев после последнего введения исследуемого лекарственного средства.
11. Субъект проходит или планирует пройти любое из следующего:
 - a. Инвазивная хирургическая процедура с проникновением в полость тела пациента в течение 4 недель или без полного восстановления до дня 1 цикла 1. Плевральная пункция, при необходимости, и чрескожная биопсия для получения исходной пробы опухолевой ткани могут проводиться менее чем за 4 недели до дня 1 цикла 1, при условии что субъект достаточно восстановился после процедуры до первой дозы исследуемого лекарственного средства по клинической оценке исследователя.
 - b. Значительное травматическое повреждение в течение 3 недель до начала дня 1 цикла 1 (до дня 1 должно произойти полное заживление всех ран).
 - c. Любое медицинское состояние, для которого требуется интактная возможность заживления раны, и которое может создавать угрозу безопасности субъекта, если возможность заживления раны будет серьезно снижаться при введении исследовательского препарата.
 - d. Предполагаемое обширное хирургическое вмешательство во время введения исследовательского препарата или в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
12. Субъект имеет какое-либо состояние, в связи с которым, по мнению исследователя, участие не будет лучшим решением для данного субъекта (например, ухудшится самочувствие) или которое может не допускать, ограничивать или искажать указанные в протоколе оценки.
13. Любой персонал места проведения исследования, непосредственно связанный с данным исследованием.
14. В анамнезе субъекта присутствует положительный тест на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), или на антитела к гепатиту С (анти-HCV), или на другое клинически активное заболевание печени, или положительный результат тестов на HBsAg или анти-HCV при скрининге.

Примечание. Разрешается участие субъектов с гепатитом С в анамнезе, которые завершили курс противовирусной терапии, и у которых впоследствии было документально подтверждено отсутствие сывороточной РНК HCV при скрининге.
15. Субъект имеет положительный результат анализа на антитела к вирусу

иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе, или получен положительный результат на ВИЧ при скрининге.

16. У субъекта отмечается любое серьезное основное медицинское или психиатрическое состояние (например, алкогольная или наркотическая зависимость), деменция или измененное психическое состояние, или проблема, которая будет ухудшать способность субъекта принимать или переносить планируемое лечение в месте проведения исследования, понимать содержание информированного согласия или по мнению исследователя будет противопоказанием для участия субъекта в исследовании или исказить результаты исследования.
17. Интерстициальное легочное заболевание (ILD) в анамнезе, включая индуцированное лекарственным средством ILD или радиационный пневмонит, требующие продолжительного лечения стероидами или другими иммунодепрессантами в течение последних 2 лет.

Контроль токсичности и модификация дозы

Контроль токсичности для субъектов, получающих комбинированную терапию JNJ-61186372 и лазертиниба, будут осуществлять таким же образом, как и для субъектов, получающих монотерапию JNJ-61186372, с дополнительными оценками 1) рентгеноскопии грудной клетки в начальный момент и в конце цикла 1 и 2) оценками ФВЛЖ в начальный момент и повторно после 6 недель.

В тех случаях, когда предположительно будут показаны снижения дозы, они будут происходить, как это представлено в **таблице 9**.

Таблица 9

Уровень дозирования комбинации	Доза JNJ-61186372 (мг) (доза < 80 кг/доза ≥ 80 кг)	Доза лазертиниба (мг)
1	1050/1400	240
2	700/1050	240
3	700/1050	160
4	350/700	160
5	Прекратить	240
6	Прекратить	160
7	Прекратить	Прекратить
^a Приступить к снижениям дозы, начиная со стадии, соответствующей RP2CD		

ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

Безопасность JNJ-61186372 в качестве монотерапии или в комбинации с лазертинибом будут оценивать по результатам физического осмотра, по критериям Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) для общего состояния,

лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограмм, контролю неблагоприятных явлений и применению сопутствующих лекарственных средств. Дополнительную рентгеноскопию грудной клетки и оценки ФВЛЖ будут проводить для тех субъектов, которые получают лечение в форме комбинированной терапии JNJ-61186372 и лазертиниба. Будут документировать неблагоприятные явления, отмеченные в период между подписанием информированного согласия и вплоть до 30 дней после последней дозы исследовательского лекарственного средства. Степень тяжести неблагоприятных явлений будут оценивать с применением общих терминологических критериев неблагоприятных явлений Национального института онкологии США (NCI CTCAE), версия 4.03. До конца исследования будут отслеживать выживаемость всех субъектов. Для субъектов, которые прекращают участие в исследовании по любой причине, кроме прогрессирования заболевания или отзыва согласия на последующее наблюдение, будут продолжены оценки течения заболевания, до тех пор пока прогрессирование заболевания не будет документально подтверждено способами визуализации, или же субъекту не начнут проводить новую противораковую терапию. Будут также собирать данные по различным схемам противораковой терапии, проведенным после настоящего исследования.

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Пробы крови будут отбирать у всех субъектов для измерения сывороточного JNJ-61186372 и концентрации лазертиниба в плазме для анализов ФК. Профиль ФК для JNJ-61186372 будет опираться на данные концентрации в сыворотке, полученные для временных точек вокруг первого и пятого введения дозы. Пробы крови для рассеянной ФК будут также отбирать после введения всех других доз. Фармакокинетические параметры будут оценивать у субъектов, а описательная статистика будет рассчитана для каждого уровня дозы.

ОЦЕНИВАНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ

Пробы крови будут отбирать и анализировать для антител к JNJ-61186372 с использованием апробированных способов иммуноанализа. Пробы сыворотки будут анализировать на наличие антител, связывающихся с JNJ-61186372, и будут определять титр сыворотки в положительных образцах. Все пробы, собранные для анализа иммунного ответа, будут оценивать с точки зрения концентрации JNJ-61186372 в сыворотке, чтобы обеспечить надлежащую интерпретацию данных иммунного ответа. Могут проводить другие анализы иммуногенности для дополнительной оценки любых генерируемых иммунных ответов. Случаи появления антител к JNJ-61186372 будут резюмировать для всех субъектов, которым проводили по меньшей мере одно введение исследуемого лекарственного средства.

ОЦЕНКИ ФАРМАКОДИНАМИКИ И УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ

Пробы крови, собранные при скрининге и в ходе исследования, будут анализировать для определения циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) для оценки изменений на молекулярном уровне по сравнению с исходным для распределения когорт

и для понимания механизмов резистентности к JNJ-61186372. Кроме того, будут отбирать пробы крови для оценок ФД. Опухолевую ткань, собираемую при скрининге, после лечения и после прогрессирования (в течение приблизительно 30 дней после документально подтвержденного прогрессирования заболевания), можно оценивать с точки зрения биомаркеров, связанных с раком. Анализ таких проб опухолевой ткани поможет понять молекулярную биологию опухоли, эффективность, наблюдаемую для JNJ-61186372, а также механизмы приобретенной резистентности к JNJ-61186372. Такие образцы можно также использовать для подтверждения результатов анализов цоДНК.

Анализ эффективности

Анализ первичной эффективности ORR с подтвержденными наилучшими общими ответами будут проводить приблизительно через 16 недель после того, как последний субъект получит первую инфузию, или в конце исследования, в зависимости от того, что наступит раньше. Информация о прекращении сбора данных будет передана в центры проведения исследования. Все обработанные наборы анализов будут использовать для анализа первичной эффективности. Все дополнительные данные будут передавать соответствующим органам здравоохранения в приложении к CSR, после того как все субъекты завершат прием исследуемого лекарственного средства.

В связи с ограниченным числом субъектов и характером исследования для когорты А и В все анализы эффективности будут считаться описательными.

Для когорты С и когорты D, будут проводить промежуточный контроль.

Общая частота ответов (ORR) определяется как доля субъектов, которые достигли либо полного (CR), либо частичного (PR) ответа во всем наборе обработанных анализов (или в наборе поддающихся оценке анализов для промежуточного контроля) в каждой когорте расширения (часть 2) в соответствии с определением RECIST вер. 1.1. Наблюдаемые ORR наряду с их двусторонними 95% доверительными интервалами при необходимости будут приводить для каждой когорты и уровня дозы.

В качестве анализа чувствительности будет использоваться приведенный ниже Байесовский подход. Первый критерий определяет улучшение ORR по сравнению с клинически минимальным эффективным пороговым значением, 50%, а второй критерий обеспечивает контроль ошибки I рода на уровне 0,2.

1. $P(\text{истинная ORR} \geq 50\% \mid \text{наблюдаемая ORR}, n=100) \geq 0,5$; апостериорная вероятность истинной $\text{ORR} \geq 50\%$ составляет по меньшей мере 0,5

2. $P(\text{истинная ORR} > 30\% \mid \text{наблюдаемая ORR}, n=100) \geq 0,8$; апостериорная вероятность истинной $\text{ORR} > 30\%$ составляет по меньшей мере 0,8

Опираясь на возможности Байесовского подхода, при выполнении 2-го критерия в конце каждой когорты, можно заявить о предварительных свидетельствах противоопухолевой активности, если число подтвержденных ответов составляет по меньшей мере 34 из 100 субъектов в каждой из когорты С и когорты D.

Частота клинической эффективности (CBR) определяется как процент субъектов, достигших полного или частичного ответа, или продолжительного стабильного

заболевания (продолжительностью по меньшей мере 6 месяцев) в соответствии с определением RECIST вер. 1.1. Наблюдаемые ORR и CBR наряду с их двусторонними 95% доверительными интервалами при необходимости будут приводить для каждой когорты и уровня дозы.

Время до конечных точек события, включая выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа (DOR), время до определения неэффективности лечения (TTF) и общую выживаемость (OS) будут оценивать с использованием способа Каплана - Мейера. DOR будут рассчитывать как время от исходного ответа CR или PR до прогрессирующего заболевания (PD) или смерти по причине основного заболевания, в зависимости от того, что наступает раньше, только для субъектов, которые достигли CR или PR. PFS определяется как время от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до PD или до смерти по любой причине. TTF определяется как время от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения, смерть, и будет использоваться для определения клинической эффективности для пациентов, продолжающих лечение после прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST вер. 1.1. OS определяется как время от первой инфузии исследуемого лекарственного средства до смерти по любой причине. Для определения времени до конечных точек для конечных точек оценки по способу Каплана - Мейера будут представлены графически, и из оценок по способу Каплана - Мейера можно будет получить медианное время до события наряду с соответствующими 95% ДИ.

Пример 4. Клинические результаты

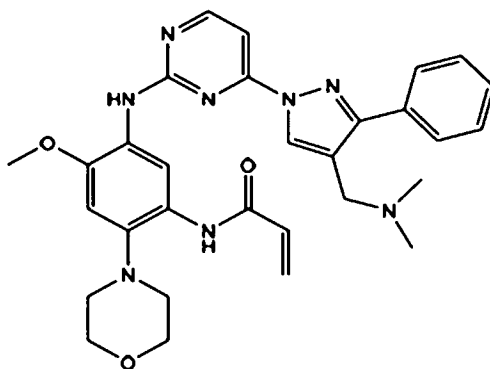
Комбинацию лазертиниба и JNJ-61186372 изучали в исследовании фазы 1 одновременно с когортой увеличения комбинированной дозы (часть 1, см. пример 3). Доза 240 мг лазертиниба (перорально; раз в день) и 1050 мг (субъекты < 80 кг) /1400 мг (субъекты > 80 кг) JNJ61186372 (в/в еженедельно в цикле 1; раз в две недели, начиная с цикла 2) были определены как безопасные и переносимые после того, как в оцениваемых когортах дозы не отмечалось дозолимитирующих токсичностей (DLT). Часть 2 для когорты расширения (когорта E, см. пример 3) была начата для дальнейшего описания безопасности, переносимости и предварительной эффективности комбинации для 40 субъектов, имеющих НМРЛ с мутацией EGFR, у которых отмечалось прогрессирование при приеме осимертиниба. Параллельно оценивали дополнительную когорту лечения части 1 для субъектов, ранее не получавших лечения по поводу НМРЛ с мутацией EGFR, для подтверждения дозы в данной популяции, и она была дополнительно расширена до 20 субъектов для дополнительного определения безопасности и переносимости комбинации у субъектов, ранее не получавших терапию антителом к EGFR. Всего 36 субъектов получали лазертиниб в комбинации с JNJ-61186372 в исследовании фазы 1 (34 субъекта в части 1 и 2 субъекта в когорте расширения (когорта E)). Наиболее распространенные неблагоприятные явления (НЯ) находились в соответствии с токсичностью, связанной с ингибированием EGFR у субъектов, получавших комбинацию, и включали в сыпь,

акнеформный дерматит, паронихию, стоматит, прурит и диарею, и были подобны НЯ, наблюдаемым для других зарегистрированных EGFR TKI. Свидетельства клинической активности, определяемые как ответ опухоли или уменьшение в соответствии с оценкой проводящего исследование, отмечались у большинства субъектов из первоначально включенных 26 субъектов с увеличением комбинированной дозы, в том числе у субъектов с неудовлетворенными потребностями в лечении с либо EGFR T790M-отрицательным заболеванием после прогрессирования при приеме TKI 1-го поколения, а также у субъектов с прогрессированием после терапии с TKI 3-го поколения. Приведенные результаты демонстрируют активность комбинации у субъектов, для которых в настоящее время отсутствуют зарегистрированные целевые методы терапии.

Варианты осуществления

Приведенные ниже положения описывают конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

1) 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)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака, экспрессирующего EGFR или с-Met.

2) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 1, в которой биспецифическое антитело к EGFR/с-Met включает первый связывающийся с EGFR домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5, и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с с-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

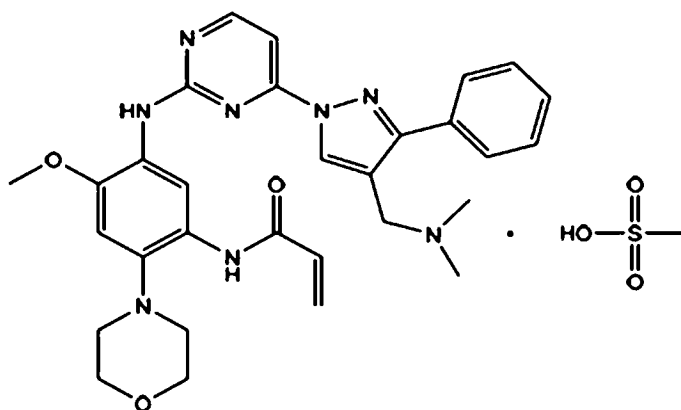
3) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 2, в которой первый домен, связывающийся с EGFR, содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и вариабельную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй связывающийся с с-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

4) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met является изотипом IgG1.

5) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-4, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met 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) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-5, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%.

7) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-6, в которой соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представлены соединением формулы (II)



(II).

8) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-6, в которой соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

9) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-8, в которой рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, связан с EGFR дикого типа, мутацией EGFR, амплификацией гена EGFR, повышенными уровнями циркулирующего HGF, c-Met дикого типа, мутацией c-Met, амплификацией гена c-Met или мутантным KRAS.

10) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 9, в которой 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, dekl747_T751InsS, dekl747_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_E762InsX₁₋₇, A763_Y764InsX₁₋₇, Y764_Y765 InsX₁₋₇, M766_A767InsX₁₋₇, A767_V768 InsX₁₋₇, S768_V769 InsX₁₋₇, V769_D770 InsX₁₋₇, D770_N771 InsX₁₋₇, N771_P772 InsX₁₋₇, P772_H773 InsX₁₋₇, H773_V774 InsX₁₋₇, V774_C775 InsX₁₋₇, 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, при этом X обозначает любую аминокислоту.

11) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 10, в которой мутация EGFR представляет собой одну или более делеций в экзоне 19 или L858R, или любую их комбинацию.

12) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 9, в которой мутация с-Met представляет собой мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met.

13) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 9, в которой мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C или G12A.

14) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-13, причем у субъекта была диагностирована мутация EGFR перед проведением комбинированной терапии.

15) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-14, причем у субъекта был впервые диагностирован рак, экспрессирующий EGFR или с-Met.

16) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-15, причем субъект ранее не получал лечения ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI).

17) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-15, причем у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI первого поколения.

18) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 17, в которой EGFR TKI первого поколения представляет собой эрлотиниб или гефитиниб.

19) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-14, причем у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI второго поколения.

20) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 19, в которой EGFR TKI второго поколения представляет собой афатиниб.

21) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-14, при этом у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI третьего поколения.

22) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 21, в которой EGFR TKI третьего поколения представляет собой осимертиниб.

23) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-22, в которой рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), эпителиально-клеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, плоскоклеточный рак легкого, легочную аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак 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).

24) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 23, причем рак представляет собой НМРЛ.

25) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-23, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг.

26) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 25, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг.

27) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 26, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг, около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг.

28) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-27, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в неделю.

29) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-27, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят раз в две недели.

30) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-29, в которой соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 мг до около 320 мг.

31) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 30, в которой соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг или около 240 мг.

введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

41) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 40, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

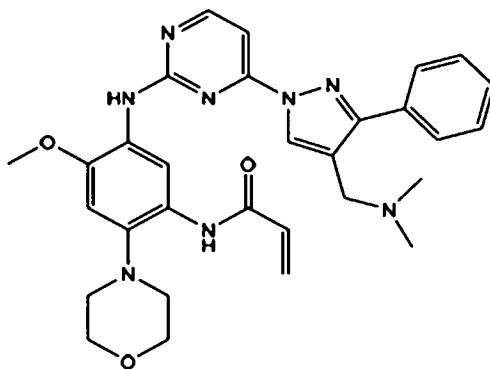
42) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 41, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

43) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-42, в котором субъект является гомозиготным по фенилаланину в положении 158 в CD16 или гетерозиготным по валину и фенилаланину в положении 158 в CD16.

44) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 1-43, предусматривающая дополнительное проведение третьей противораковой терапии.

45) Фармацевтическая комбинация для применения по варианту осуществления 44, причем третья противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

46) Фармацевтическая комбинация терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



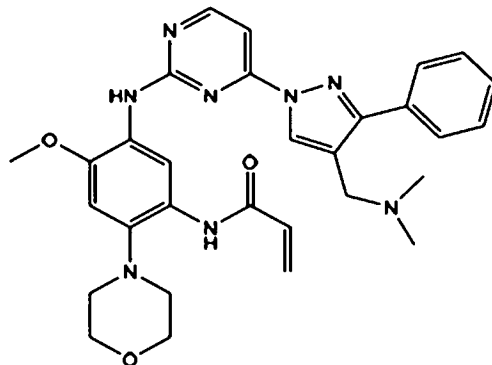
(I),

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

47) Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 46, в которой выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, содержащее первый связывающийся с EGFR домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5, и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и

второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

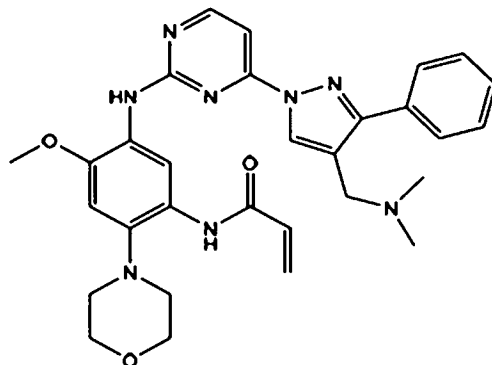
48) Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 46 или 47, в которой соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой лазертиниб.

49) Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 46 или 47, в которой соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой мезилат лазертиниба.

50) Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 46-49, содержащая от около 350 мг до около 1400 мг биспецифического к EGFR/c-Met антитела и от около 160 мг и до около 240 мг соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

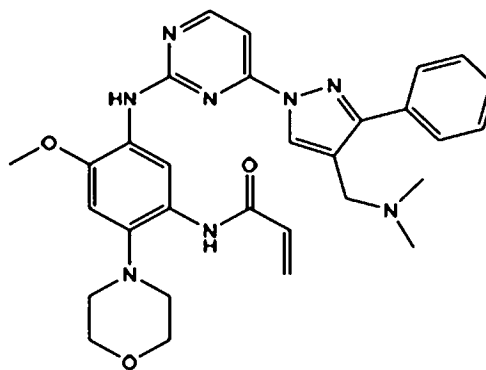
51) Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 47, в которой соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

52) Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 46-51, причем фармацевтическая комбинация представляет собой несвязанную комбинацию.

53) Фармацевтическая комбинация по любому из вариантов осуществления 46-52, в которой первый связывающийся с EGFR домен биспецифического антитела к EGFR/c-Met содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; и второй связывающийся с c-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

54) Фармацевтическая комбинация для применения по любому из вариантов осуществления 46-53, в которой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

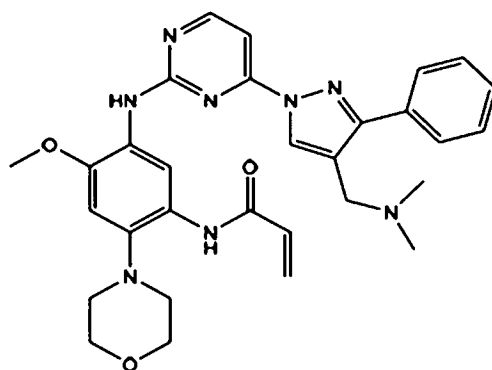
55) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) для применения в



комбинации с соединением формулы (I) (I), или его сольватом, гидратом, таутомером, или фармацевтически приемлемой солью для лечения рака, экспрессирующего EGFR или c-Met, в частности для лечения рака, экспрессирующего EGFR или c-Met, у субъекта.

56) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) для применения по варианту осуществления 55, причем выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, содержащее первый связывающийся с EGFR домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6 и второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

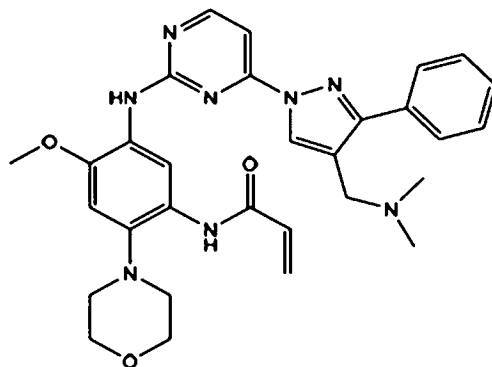
57) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) для применения по варианту осуществления 55 или 56, причем соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой лазертиниб.

58) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) для применения по варианту осуществления 55 или 56, причем соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой мезилат лазертиниба.

59) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) для применения по любому из вариантов осуществления 55-58, содержащая от около 350 мг до около 1400 мг биспецифического к EGFR/с-Met антитела и от около 160 мг и до около 240 мг соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

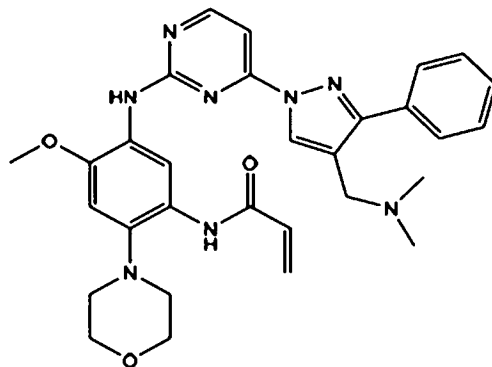
60) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) для применения по любому из вариантов осуществления 55-59, в которой первый связывающийся с EGFR домен биспецифического антитела к EGFR/с-Met содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; и второй связывающийся с с-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

61) Выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (с-Met) для применения по любому

из вариантов осуществления с 55-60, причем биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего раком, экспрессирующим EGFR или с-Met, включающий проведение субъекту комбинированной терапии, причем комбинированная терапия предусматривает терапевтически эффективное количество 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.

2. Способ по п. 1, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит первый связывающийся с EGFR домен, содержащий определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5, и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с с-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

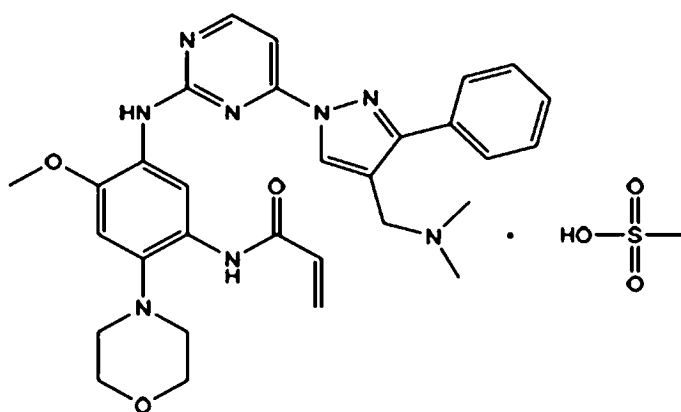
3. Способ по п. 2, в котором первый связывающийся с EGFR домен содержит переменную область тяжелой цепи (VH) с SEQ ID NO: 13 и переменную область легкой цепи (VL) с SEQ ID NO: 14, а второй связывающийся с с-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

4. Способ по любому из пп. 1-4, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met является изотипом IgG1.

5. Способ по любому из пп. 1-5, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит первую тяжелую цепь (HC1) с SEQ ID NO: 17, первую легкую цепь (LC1) с SEQ ID NO: 18, вторую тяжелую цепь (HC2) с SEQ ID NO: 19 и вторую легкую цепь (LC2) с SEQ ID NO: 20.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором биспецифическое антитело к EGFR/с-Met содержит биантенарную структуру гликанов с содержанием фукозы от около 1% до около 15%.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представлены соединением формулы (II)



(II).

8. Способ по любому из пп. 1-6, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором рак, экспрессирующий EGFR или с-Met, связан с EGFR дикого типа, мутацией EGFR, амплификацией гена EGFR, повышенным уровнем циркулирующего HGF, с-Met дикого типа, мутацией с-Met, амплификацией гена с-Met или мутантным KRAS.

10. Способ по п. 9, в котором 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, dekl747_T751InsS, dekl747_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_E762InsX₁₋₇, A763_Y764InsX₁₋₇, Y764_Y765 InsX₁₋₇, M766_A767InsX₁₋₇, A767_V768 InsX₁₋₇, S768_V769 InsX₁₋₇, V769_D770 InsX₁₋₇, D770_N771 InsX₁₋₇, N771_P772 InsX₁₋₇, P772_H773 InsX₁₋₇, H773_V774 InsX₁₋₇, V774_C775 InsX₁₋₇, 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, при этом X обозначает любую аминокислоту.

11. Способ по п. 10, в котором мутация EGFR представляет собой одну или более делеций в экзоне 19 или L858R или любую их комбинацию.

12. Способ по п. 9, в котором мутация с-Met представляет собой мутацию, вызывающую пропуск экзона 14 в с-Met.

13. Способ по п. 9, в котором мутантный KRAS содержит замену G12V, G12C или G12A.

14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором у субъекта была диагностирована мутация EGFR перед проведением комбинированной терапии.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором у субъекта был впервые диагностирован рак, экспрессирующий EGFR или c-Met.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором субъект ранее не получал лечения ингибитором тирозинкиназы EGFR (TKI).

17. Способ по любому из пп. 1-15, в котором у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI первого поколения.

18. Способ по п. 17, в котором EGFR TKI первого поколения представляет собой эрлотиниб или гефитиниб.

19. Способ по любому из пп. 1-14, в котором у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI второго поколения.

20. Способ по п. 19, в котором EGFR TKI второго поколения представляет собой афатиниб.

21. Способ по любому из пп. 1-14, в котором у субъекта отмечается резистентность или рецидив после лечения EGFR TKI третьего поколения.

22. Способ по п. 21, в котором EGFR TKI третьего поколения представляет собой осимертиниб.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором рак, экспрессирующий EGFR или c-Met, представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), эпителиально-клеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, плоскоклеточный рак легкого, легочную аденокарциному, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак анального канала, рак простаты, рак почек, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак глотки, рак носа, рак 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).

24. Способ по п. 23, в котором рак представляет собой НМРЛ.

25. Способ по любому из пп. 1-23, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 200 мг до около 2000 мг.

26. Способ по п. 25, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг.

27. Способ по п. 26, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе около 350 мг, около 700 мг, около 1050 мг или около 1400 мг.

28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один раз в неделю.

29. Способ по любому из пп. 1-27, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-

Met вводят один раз в две недели.

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 20 мг до около 320 мг.

31. Способ по п. 30, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг или около 240 мг.

32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

33. Способ по любому из пп. с 1-24, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 350 мг до около 1400 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 160 мг до около 240 мг в день.

34. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 700 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

35. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 1050 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

36. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 1400 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 160 мг в день.

37. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 700 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

38. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 1050 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

39. Способ по п. 33, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят в дозе от около 1400 мг еженедельно в течение четырех недель и один раз в две недели после этого, и соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 240 мг в день.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера,

или фармацевтически приемлемой соли.

41. Способ по п. 40, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят один или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

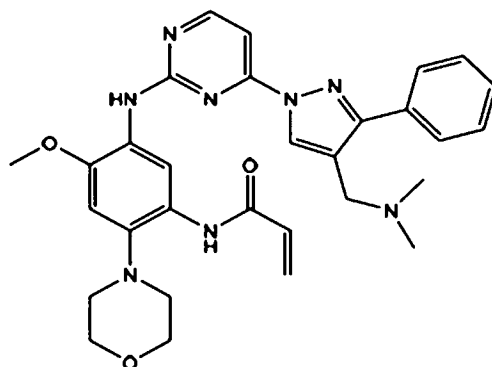
42. Способ по п. 41, в котором биспецифическое антитело к EGFR/c-Met вводят два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более раз после введения соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором субъект является гомозиготным по фенилаланину в положении 158 в CD16 или гетерозиготным по валину и фенилаланину в положении 158 в CD16.

44. Способ по любому из пп. 1-43, включающий дополнительное введение субъекту третьей противораковой терапии.

45. Способ по п. 44, в котором третья противораковая терапия представляет собой химиотерапию, нацеленную противораковую терапию или ингибитор киназы.

46. Фармацевтическая комбинация терапевтически эффективного количества выделенного биспецифического антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)

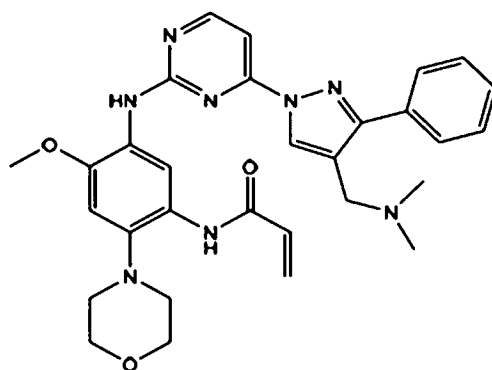


(I),

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

47. Фармацевтическая комбинация по п. 46, в которой выделенное биспецифическое антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) / рецептору фактора роста гепатоцитов (c-Met) представляет собой биспецифическое антитело к EGFR/c-Met, содержащее первый связывающийся с EGFR домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 1, HCDR2 с SEQ ID NO: 2, HCDR3 с SEQ ID NO: 3, LCDR1 с SEQ ID NO: 4, LCDR2 с SEQ ID NO: 5 и LCDR3 с SEQ ID NO: 6, и второй связывающийся с c-Met домен, содержащий HCDR1 с SEQ ID NO: 7, HCDR2 с SEQ ID NO: 8, HCDR3 с SEQ ID NO: 9, LCDR1 с SEQ ID NO: 10, LCDR2 с SEQ ID NO: 11 и LCDR3 с SEQ ID NO: 12.

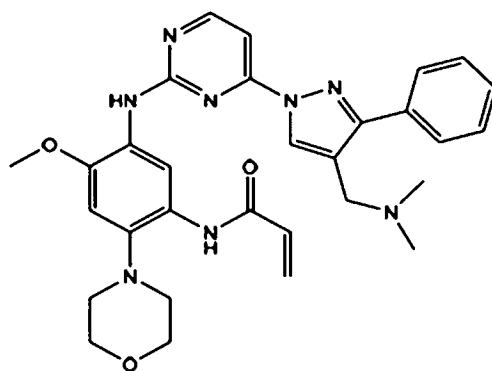
48. Фармацевтическая комбинация по п. 46 или 47, в которой соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой лазертиниб.

49. Фармацевтическая комбинация по п. 46 или 47, в которой соединение формулы (I)



(I),

или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой мезилат лазертиниба.

50. Фармацевтическая комбинация по пп. 46-49, содержащая от около 350 мг до около 1400 мг биспецифического к EGFR/c-Met антитела и от около 160 мг и до около 240 мг соединения формулы (I), или его сольвата, гидрата, таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

51. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 46-50, в котором соединение формулы (I), или его сольват, гидрат, таутомер, или фармацевтически приемлемая соль представляет собой N-(5-((4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид.

52. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 46-51, представляющая собой несвязанную комбинацию.

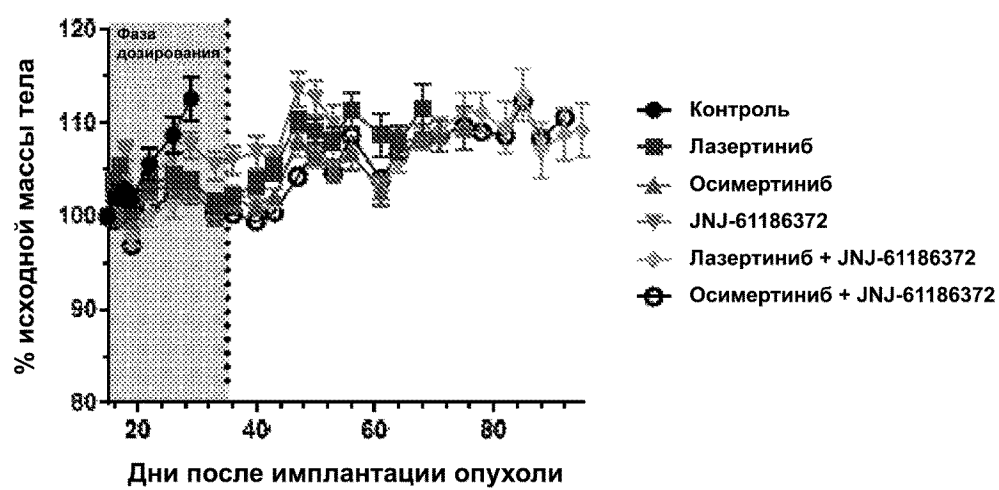
53. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 46-52, в которой первый связывающийся с EGFR домен биспецифического антитела к EGFR/c-Met содержит VH с SEQ ID NO: 13 и VL с SEQ ID NO: 14; и второй связывающийся с c-Met домен содержит VH с SEQ ID NO: 15 и VL с SEQ ID NO: 16.

54. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 46-53, в которой

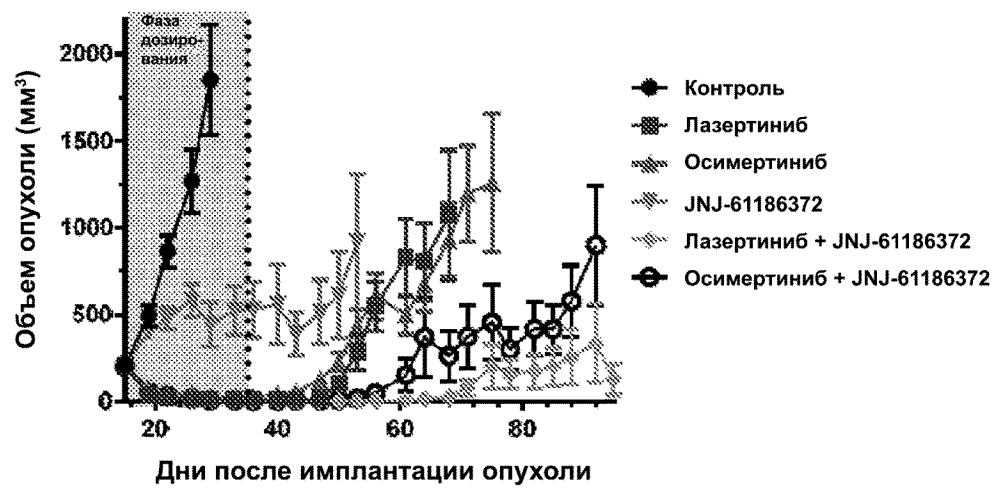
биспецифическое антитело к EGFR/c-Met содержит HC1 с SEQ ID NO: 17, LC1 с SEQ ID NO: 18, HC2 с SEQ ID NO: 19 и LC2 с SEQ ID NO: 20.

По доверенности

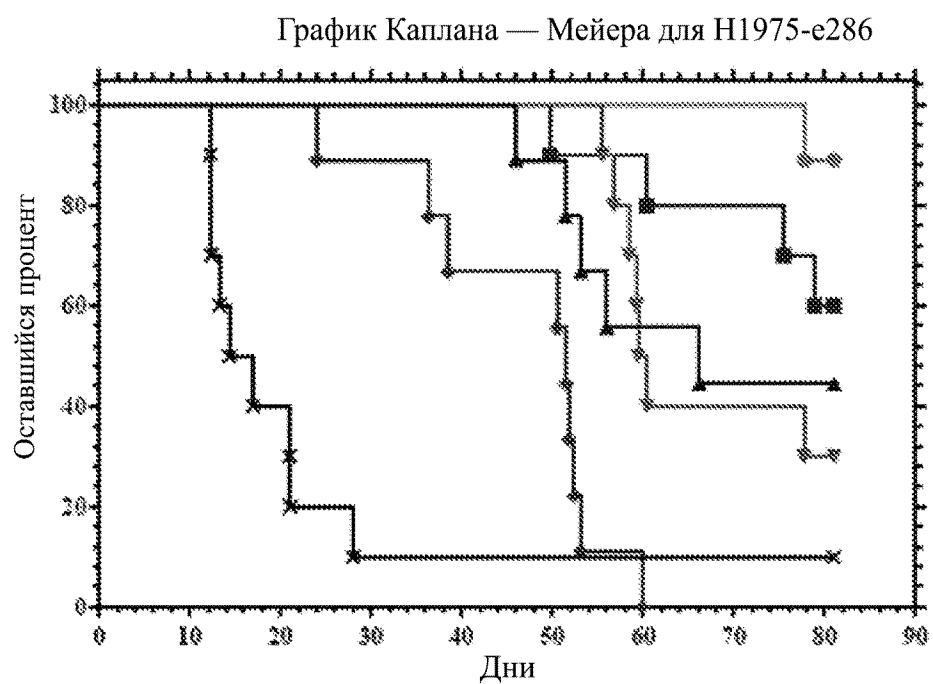
ФИГ. 1



ФИГ. 2

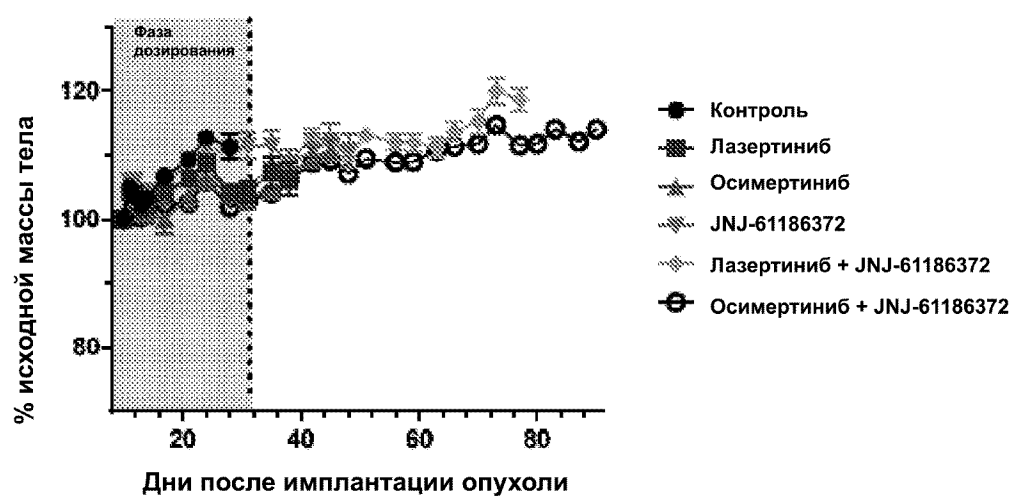


ФИГ. 3

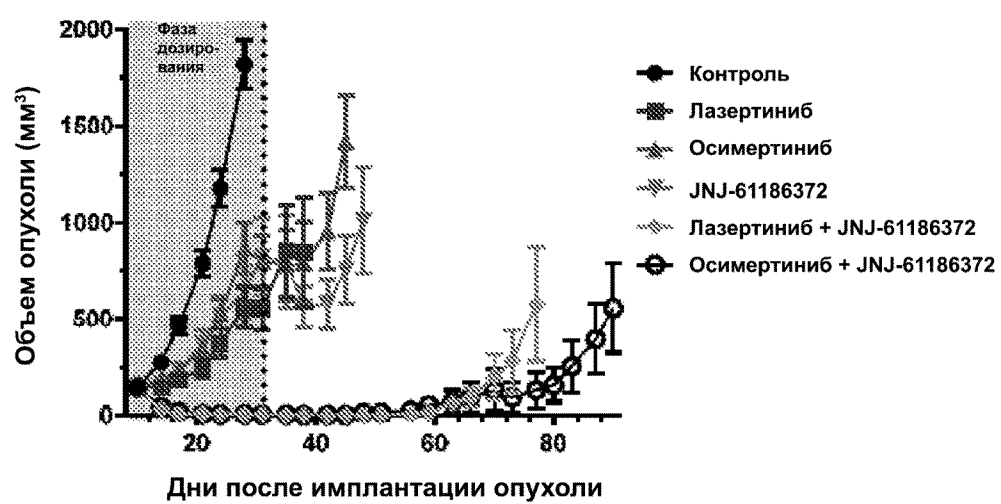


- ✱ G1:несущая среда / изотип-CNT(10)ip с низким содержанием фукозы;1 р. в 2 нед. x 3
- ✱ G2:JNJ-70080595(10)po;1 р. в д. x 21
- ✱ G3:осимертиниб-CNT(10)po;1 р. в д. x 21
- ✱ G4:CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3
- ✱ G5:JNJ-70080595(10)po;1 р. в д. x 21 / CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3
- ✱ G6:осимертиниб-CNT(10)po;1 р. в д. x 21 / CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3

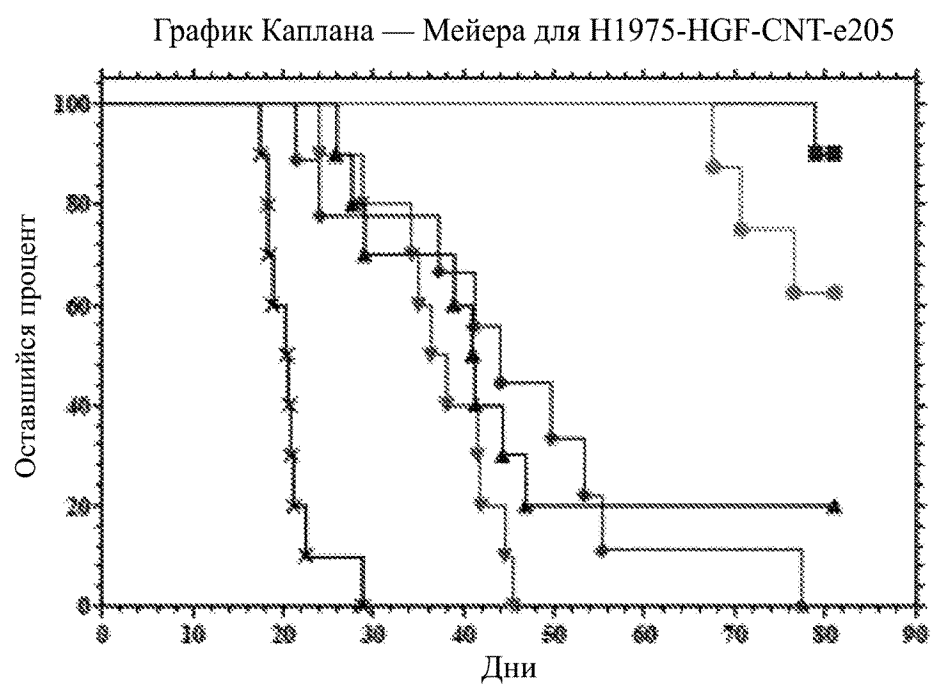
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



- ✱ G1:несущая среда / изотип-CNT(10)ip с низким содержанием фукозы;1 р. в 2 нед. x 3
- ▲ G2:JNJ-70080595(10)po;1 р. в д. x 21
- ▴ G3:осимертиниб-CNT(10)po;1 р. в д. x 21
- ◆ G4:CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3
- ◈ G5:JNJ-70080595(10)po;1 р. в д. x 21 / CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3
- G6:осимертиниб-CNT(10)po;1 р. в д. x 21 / CNTO4424(10)ip;1 р. в 2 нед. x 3