

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390574 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.12

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.09.16

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОНЬЮГАТАМИ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ADC), СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С БЕЛКАМИ 191P4D12

(31) 63/080,013; 63/196,641; 63/240,794

(72) Изобретатель:
Гартнер Илэйна Мари (US)

(32) 2020.09.17; 2021.06.03; 2021.09.03

(33) US

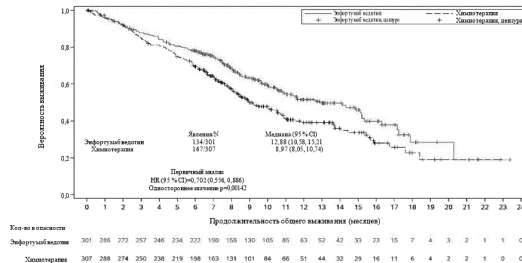
(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(86) PCT/US2021/050627

(87) WO 2022/060955 2022.03.24

(71) Заявитель:
АДЖЕНСИС, ИНК.; СИДЖЕН ИНК.
(US)

(57) В изобретении предложены способы лечения рака с помощью конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), которые связываются с белками 191P4D12.



202390574 A1

202390574 A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОНЮГАТАМИ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ADC), СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С БЕЛКАМИ 191P4D12

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет заявки США № 63/ 080013, поданной 17 сентября 2020 года, заявки США № 63/ 196641, поданной 3 июня 2021 года, и заявки США № 63/ 240794, поданной 3 сентября 2021 года, описание каждой которых из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0002] Данная заявка содержит список последовательностей, который подан в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII с именем файла «14369-274-228_SEQ_LISTING.txt», датой создания 13 сентября 2021 г. и размером 39 755 байт. Перечень последовательностей, представленный через EFS-Web, является частью описания и полностью включен в данный документ посредством ссылки.

1. Область техники

[0003] В данном документе предложены способы лечения рака с помощью конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), которые связываются с белком 191P4D12 (нектин-4).

2. Уровень техники

[0004] Рак является основной причиной смерти в США для людей в возрасте от 35 до 65 лет и второй по значимости причиной смерти во всем мире. По оценкам, в 2019 г. в США будет примерно 1,7 миллиона новых случаев рака и примерно 610000 смертей от рака (Национальный институт рака. 2019. Факты о статистике рака: рак любой локализации seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. Доступ 5 июня 2019). По оценкам, в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев рака и примерно 9,6 миллиона смертей от рака в 2018 году (Всемирная организация здравоохранения. Пресс-релиз. Сентябрь 2018. who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf. Доступ 5 июня 2019). Большинство смертей в настоящее время происходит у пациентов с метастатическим раком. Фактически, за последние 20 лет достижения в лечении, включая хирургию, лучевую терапию и адьювантную химиотерапию, позволили вылечить большинство пациентов с локализованным раком. Пациенты, у которых рак проявлялся или рецидивировал как метастатическое заболевание, получали лишь небольшую пользу от традиционных методов лечения с точки зрения общей выживаемости (OS - overall survival) и редко излечивались.

[0005] Новые терапевтические стратегии для запущенных и/или метастатических видов рака включают воздействие на молекулярные пути, важные для выживания раковых клеток, и новые цитотоксические соединения. Преимущество этих новых препаратов выражается в увеличении продолжительности жизни; тем не менее, исход для большинства пациентов с отдаленными метастазами все еще плохой, и необходимы новые методы лечения.

[0006] 191P4D12 (также известный как нектин-4) представляет собой трансмембранный белок типа I и член семейства родственных иммуноглобулиноподобных молекул адгезии, участвующих в межклеточной адгезии. 191P4D12 принадлежит к семейству молекул адгезии нектина. 191P4D12 состоит из внеклеточного домена (ECD), содержащего 3 Ig-подобных субдомена, трансмембранной спирали и внутриклеточной области (Takai Y et al, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2008;24:309-42). Считается, что нектин-4 опосредует Ca^{2+} -независимую межклеточную адгезию посредством как гомофильных, так и гетерофильных транс-взаимодействий в соединениях адгезивов, где они могут рекрутировать кадгерин-1 и модулировать перестройки цитоскелета (Rikitake & Takai, *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(2):253-63). Идентичность последовательности 191P4D12 другим членам семейства нектина низкая и колеблется от 25 % до 30 % в ECD (Reymond N et al, *J Biol Chem* 2001;43:205-15). Адгезия, облегчаемая нектин-4, поддерживает несколько биологических процессов, таких как иммунная модуляция, взаимодействие хозяина и патогена и уклонение от иммунитета (Sakisaka T et al, *Current Opinion in Cell Biology* 2007;19:593-602).

[0007] Уротелиальный рак

[0008] По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), уротелиальный рак ежегодно убивает более 165 000 пациентов и является девятым по распространенности раком в мире. Ежегодно в Европе диагностируется приблизительно 151 000 новых случаев уротелиального рака, при этом ежегодно умирает 52 000 человек. Ежегодно в Японии диагностируется более 22 000 новых случаев, при этом ежегодно умирает 7 600 человек. *Cancer Fact Sheets: All cancers excluding Non-Melanoma Skin.* International Agency for Research on Cancer 2017. Доступно по адресу gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=29&type=0&sex=0. Доступ 19 декабря 2017. По оценкам Национального института рака, в 2017 году было диагностировано более 79 000 новых случаев уротелиального рака, и более 16 000 человек умерли от этого заболевания в Соединенных Штатах (США). *SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer.* National Cancer Institute. Bethesda, MD, seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Доступ 19 декабря 2017.

[0009] Терапия первой линии метастатического уротелиального рака у пациентов с достаточной функцией почек состоит из комбинаций на основе цисплатина, таких как

метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC) или гемцитабин плюс цисплатин, которые демонстрируют общую частоту ответа до 50%, включая приблизительно 10-15 % полного ответа (CR - complete response). Bellmunt J, *et al.*, *N Engl J Med.* 2017;376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. Несмотря на первоначальную химиочувствительность, пациенты не излечиваются, а исход метастатического уротелиального рака после этих режимов неблагоприятный: медиана времени до прогрессирования составляет всего 7 месяцев, а медиана общей выживаемости (OS) составляет 14 месяцев. Приблизительно 15 % пациентов выживают не менее 5 лет, и прогноз является особенно неблагоприятным среди пациентов с висцеральными метастазами, у которых 5-летняя выживаемость составляет 7 %. von der Maase H, *et al.*, *J Clin Oncol.* 2005;23:4602-8.

[0010] Для лечения второй линии низкомолекулярный ингибитор тубулина винфлунин (Javlor®) одобрен только в Европе. Медиана ОВ составляет 6,9 месяца по сравнению со средним значением 4,6 месяца для наилучшей поддерживающей терапии. Bellmunt J, *et al.*, *J Clin Oncol.* 2009;27:4454-61. В течение десятилетий не было серьезных изменений в ландшафте лечения с доступной только цитотоксической химиотерапией, до недавнего одобрения ингибиторов иммунных контрольных точек (CPI - check point inhibitors), нацеленных на белок запрограммированной клеточной смерти 1/ белок запрограммированной клеточной смерти-лиганд 1 (PD-1/PD-L1). По состоянию на май 2016 года, начиная с ингибитора PD-L1 атезолизумаба, несколько CPI получили одобрение FDA для лечения уротелиального рака у пациентов, предварительно получавших платину, в США. Большинство одобрений были основаны на данных несравнительного исследования фазы II. См. Tecentriq Prescribing Information, Genentech, Apr 2017, Opdivo Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb, September 2017, Imfinzi Prescribing Information, AstraZeneca, May 2017 и Bavencio Prescribing Information, EMD Serono, Mar 2017. Однако в 2017 году результаты исследования фазы III KEYNOTE-045 показали, что у пациентов, получавших пембролизумаб, выживаемость была значительно выше по сравнению со стандартной химиотерапией второй линии. Bellmunt J, *et al.*, *N Engl J Med.* 2017;376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. Это привело к регулярному одобрению пембролизумаба в качестве препарата второй линии для пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком (mUC; Keytruda Prescribing Information, Merck, сентябрь 2017). Одобрение было основано на медиане ОВ 10,3 месяца для пембролизумаба по сравнению с 7,4 месяца для химиотерапии таксанами или винфлунином. Bellmunt J, *et al.*, *N Engl J Med.* 2017;376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683. Маркетинговое

одобрение CPI в Европе последовало, ожидается одобрение в Азии. Другие ингибиторы PD-1 и PD-L1 в настоящее время проходят клинические испытания при уротелиальном раке в качестве терапии первой и второй линии. Mullane SA & Bellmunt J. *Curr Opin Urol.* 2016;26:556-63.

[0011] В настоящее время никакие методы лечения не одобрены для пациентов с местно-распространенным или mUC, ранее получавших CPI.

[0012] Рак мочевого пузыря

[0013] Из всех новых случаев рака в Соединенных Штатах рак мочевого пузыря составляет примерно 5 процентов у мужчин (пятое по распространенности новообразование) и 3 процента у женщин (восьмое по распространенности новообразование). Заболеваемость растет медленно, одновременно с увеличением пожилого населения. По оценкам Американского онкологического общества (cancer.org), ежегодно регистрируется 81400 новых случаев, в том числе 62100 у мужчин и 19300 у женщин, что составляет 4,5 % всех случаев рака. Заболеваемость с поправкой на возраст в Соединенных Штатах составляет 20 на 100000 для мужчин и женщин. По оценкам, ежегодно от рака мочевого пузыря умирает 17980 человек (13050 мужчин и 4930 женщин), что составляет 3 % смертей, связанных с раком. Заболеваемость и смертность от рака мочевого пузыря сильно увеличиваются с возрастом и будут становиться все более серьезной проблемой по мере старения населения.

[0014] Большинство случаев рака мочевого пузыря рецидивируют в мочевом пузыре. Рак мочевого пузыря лечат с помощью комбинации трансуретральной резекции (TUR - transurethral resection) мочевого пузыря и внутривезикулярной химиотерапии или иммунотерапии. Многоочаговый и рецидивирующий характер рака мочевого пузыря указывает на ограничения TUR. Большинство мышечно-инвазивных видов рака не излечиваются только с помощью TUR. Радикальная цистэктомия и отведение мочи являются наиболее эффективными средствами для устранения рака, но оказывают неоспоримое влияние на мочевыделительную и половую функции. По-прежнему существует значительная потребность в методах лечения, пригодных для пациентов с раком мочевого пузыря.

[0015] Существует значительная потребность в дополнительных терапевтических способах лечения для уротелиального рака и рака мочевого пузыря. К ним относятся использование антител и конъюгатов антител с лекарственными средствами в качестве способов лечения.

3. Сущность изобретения

[0016] В данном документе предложены способы лечения различных видов рака у субъектов, включая субъектов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12.

[0017] В некоторых вариантах осуществления предыдущее лечение включает химиотерапию на основе платины. В определенных вариантах осуществления предыдущее лечение включает ингибитор иммунной контрольной точки (CPI). В других вариантах осуществления предыдущее лечение включает как химиотерапию на основе платины, так и CPI.

[0018] Вариант осуществления 1. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека с метастазами в печени, включающий введение субъекту с метастазами в печени эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получил терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23.

[0019] Вариант осуществления 2. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у человека с первичной локализацией опухоли в верхних мочевых путях, включающий введение субъекту с первичной локализацией опухоли в верхних мочевых путях эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получил терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи,

содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23.

[0020] Вариант осуществления 3. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получил терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI),

при этом у субъекта наблюдалось прогрессирование или рецидив рака во время или после терапии CPI, и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23.

[0021] Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет по меньшей мере или около 7 месяцев после лечения.

[0022] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет от 5 до 9 месяцев после лечения.

[0023] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере или около 4 месяцев после лечения.

[0024] Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 2 или 3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет по меньшей мере или около 5 месяцев после лечения.

[0025] Вариант осуществления 8. Способ по варианту осуществления 1

отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования в диапазоне от 4 до 9 месяцев после лечения.

[0026] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 2 или 3, отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования в диапазоне от 5 до 9 месяцев после лечения.

[0027] Вариант осуществления 10. Способ согласно варианту осуществления 1 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 9 месяцев после лечения.

[0028] Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 2 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 12 месяцев после лечения.

[0029] Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 3 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 11 месяцев после лечения.

[0030] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта после лечения составляет от 9 до 19 месяцев.

[0031] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов, имеющих полный ответ, в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 4 %.

[0032] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов, имеющих частичный ответ, в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 35 %.

[0033] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 35 %.

[0034] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 2 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 43 %.

[0035] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 3

отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 39 %.

[0036] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 30 %.

[0037] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медианная продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 7 месяцев.

[0038] Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 9 месяцев.

[0039] Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана выживаемости без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 4 месяцев.

[0040] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом выживаемость без прогрессирования заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет от 4 до 9 месяцев.

[0041] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 2 или 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана выживаемости без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев.

[0042] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 2 или 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом выживаемость без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 9 месяцев.

[0043] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 9 месяцев.

[0044] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 2 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 12 месяцев.

[0045] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 11 месяцев.

[0046] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 19 месяцев.

[0047] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что частота полного ответа составляет по меньшей мере или около 4 % для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0048] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что частота частичного ответа составляет по меньшей мере или около 35 % для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0049] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 35 % для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0050] Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 2 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 43 % для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0051] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 3 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 39 % для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0052] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что средняя продолжительность ответа составляет по меньшей мере или около 7 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0053] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа составляет от 5 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0054] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет по

меньшей мере или около 4 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0055] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 1-3 отличающийся тем, что выживаемость без прогрессирования составляет от 4 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0056] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 2 или 3 отличающийся тем, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет по меньшей мере или около 5 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0057] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 2 или 3 отличающийся тем, что выживаемость без прогрессирования составляет от 5 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0058] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 1 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0059] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 2 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 12 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0060] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 3 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 11 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0061] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 1-3 отличающийся тем, что общая выживаемость составляет от 9 до 19 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение способом.

[0062] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-44 отличающийся тем, что субъект представляет собой субъект, получивший химиотерапию на основе платины.

[0063] Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 1-45 отличающийся тем, что рак представляет собой уротелиальный рак, и при этом у субъекта-человека имеется местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома.

[0064] Вариант осуществления 47. Способ по любому из вариантов осуществления 1-46 отличающийся тем, что у субъекта имеется одно или более состояний, выбранных из группы, состоящей из:

- (i) абсолютное число нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мм³;
- (ii) количество тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- (iii) гемоглобин не менее 9 г/дл;
- (iv) сывороточный билирубин не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN) или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера;
- (v) CrCl не менее 30 мл/мин и
- (vi) аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не более чем в 3 раза выше ULN.

[0065] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 47 отличающийся тем, что у субъекта имеются все состояния (i)-(vi) варианта осуществления 47.

[0066] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 47 или 48 отличающийся тем, что CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа или оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

[0067] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 1-49 отличающийся тем, что у субъекта сенсорная или моторная невропатия не выше 2 степени.

[0068] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50 отличающийся тем, что у субъекта нет активных метастазов в центральной нервной системе.

[0069] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51 отличающийся тем, что у субъекта нет неконтролируемого диабета.

[0070] Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 52 отличающийся тем, что неконтролируемый диабет определяется гемоглобином A1c (HbA1c) не менее 8 % или HbA1c от 7 до 8 % с сопутствующими симптомами диабета, которые иначе не объясняются.

[0071] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53 отличающийся тем, что ассоциированные симптомы диабета включают или состоят из полиурии, полидипсии или как полиурии, так и полидипсии.

[0072] Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54 отличающийся тем, что CPI-терапия представляет собой терапию ингибитором рецептора запрограммированной смерти-1 (PD-1).

[0073] Вариант осуществления 56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54 отличающийся тем, что терапия CPI представляет собой терапию ингибитором

лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1).

[0074] Вариант осуществления 57. Способ по любому из вариантов осуществления 55 отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

[0075] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56 отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

[0076] Вариант осуществления 59. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20 и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21.

[0077] Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-58 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13 и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 18; CDR-L1, состоящую из

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 20 и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 21.

[0078] Вариант осуществления 61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

[0079] Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-61 отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[0080] Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 1-61 отличающийся тем, что антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab')₂, Fv или scFv.

[0081] Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 1-62 отличающийся тем, что антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

[0082] Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 1-62 и 64 отличающийся тем, что антитело представляет собой IgG1, а легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь.

[0083] Вариант осуществления 66. Способ по любому из вариантов осуществления 1-65 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

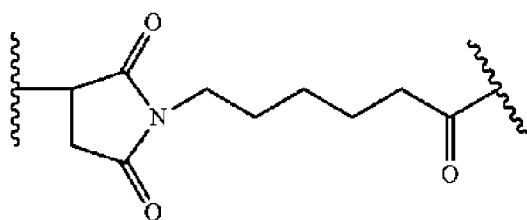
[0084] Вариант осуществления 67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-66 отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с каждой единицей MMAE посредством линкера.

[0085] Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67 отличающийся тем, что линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

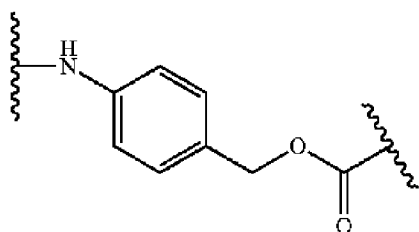
[0086] Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 67 или 68

отличающийся тем, что линкер имеет формулу: $-Aa-Ww-Yy-$; где $-A-$ представляет собой растягиваемую единицу, а имеет значение 0 или 1; $-W-$ представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число от 0 до 12; а $-Y-$ является спейсерной единицей, y имеет значение 0, 1 или 2.

[0087] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 69 отличающийся тем, что растягиваемая единица имеет структуру Формулы (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; и спейсерная единица представляет собой группу PAB, имеющую структуру Формулы (2) ниже:



Формула (1)



Формула (2).

[0088] Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 69 или 70 отличающийся тем, что растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE через карбаматную группу.

[0089] Вариант осуществления 72. Способ по любому из вариантов осуществления 1-71 отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

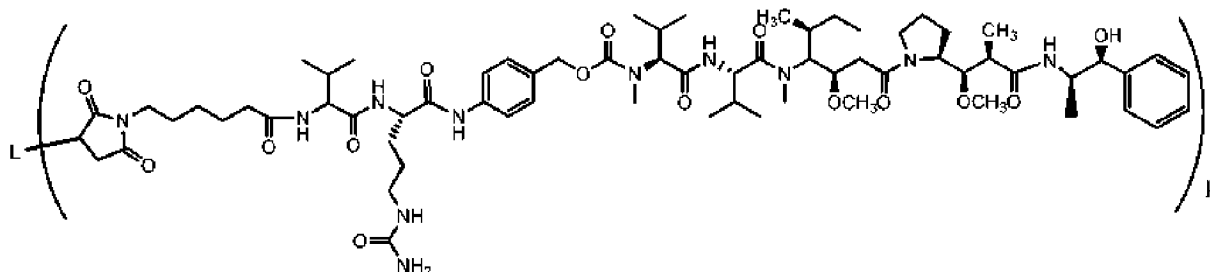
[0090] Вариант осуществления 73. Способ по любому из вариантов осуществления 1-72 отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0091] Вариант осуществления 74. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73 отличающийся тем, что ADC содержит от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0092] Вариант осуществления 75. Способ по любому из вариантов осуществления

1-74 отличающийся тем, что ADC содержит от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0093] Вариант осуществления 76. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73 отличающийся тем, что ADC имеет следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а р равно от 1 до 10.

[0094] Вариант осуществления 77. Способ по варианту осуществления 76 отличающийся тем, что р имеет значение от 2 до 8.

[0095] Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 76 или 77 отличающийся тем, что р имеет значение от 3 до 5.

[0096] Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 76-78 отличающийся тем, что р имеет значение от 3 до 4.

[0097] Вариант осуществления 80. Способ по любому из вариантов осуществления 77-79 отличающийся тем, что р имеет значение около 4.

[0098] Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 76-79 отличающийся тем, что среднее значение р эффективного количества конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет около 3,8.

[0099] Вариант осуществления 82. Способ по любому из вариантов осуществления 1-81 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00100] Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 1-82 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00101] Вариант осуществления 84. Способ по любому из вариантов осуществления 1-83 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1 мг/кг массы тела субъекта.

[00102] Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления

1-83 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[00103] Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 1-85 отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

[00104] Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 1-86 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00105] Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 1-87 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00106] Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 1-88 отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной инъекцией или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле.

[00107] Вариант осуществления 90. Способ по любому из вариантов осуществления 1-89 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00108] Вариант осуществления 91. Способ по любому из вариантов осуществления 1-90 отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

[00109] Вариант осуществления 92. Способ по любому из вариантов осуществления 1-91 отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы и гидрохлорида, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

[00110] Вариант осуществления 93. Способ по любому из вариантов осуществления 1-91 отличающийся тем, что ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ моногидрата гидрохлорида гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

[00111] Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 1-93 отличающийся тем, что ADC представляет собой энфортумаб ведотин (EV) или его биоаналог, при этом EV вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, и при этом дозу вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00112] Вариант осуществления 95. Способ по любому из вариантов осуществления 1-94 отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается полный ответ после лечения.

[00113] Вариант осуществления 96. Способ по любому из вариантов осуществления 1-94, отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается частичный ответ после лечения.

[00114] Вариант осуществления 97. Способ по любому из вариантов осуществления 1-94, отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается полный или частичный ответ после лечения.

[00115] Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 1-94 отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается полный ответ после лечения.

4. Краткое описание графических материалов

[00116] На **Фиг. 1A-1E** изображены нуклеотидные и аминокислотные последовательности белка нектин-4 (**Фиг. 1A**), нуклеотидные и аминокислотные последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1B**) и легкой цепи (**Фиг. 1C**) Na22-2(2.4)6.1, и аминокислотные последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1D**) и легкой цепи Na22-2(2.4)6.1 (**Фиг. 1E**).

[00117] На **Фиг. 2A** изображен общий дизайн клинического исследования, описанного в разделе 6.1. На **Фиг. 2B** изображена схема клинического исследования, описанного в разделе 6.1. На **Фиг. 2C** изображен 5-мерный EuroQOL (EQ-5D-5L), описанный в разделе 6.1.

[00118] На **Фиг. 3** изображены границы эффективности анализа клинического исследования, описанного в разделе 6.1. # Примечание: предварительно определенная граница эффективности IDMC, используемая для IA OS (= 0,00661), была скорректирована с использованием 299 смертей, наблюдаемых на момент снимка исходных данных на начальное отсечение. После снимка исходных данных было зарегистрировано еще две смерти, и, следовательно, 301 смерть была отображена в таблице первичного анализа OS в TLR.

[00119] На **Фиг. 4** изображена общая выживаемость, график Каплана Мейера – FAS клинического исследования, описанного в разделе 6.1.

[00120] На **Фиг. 5** изображена общая выживаемость, результаты подгрупп клинического исследования, описанного в разделе 6.1.

[00121] На **Фиг. 6** изображена PFS, график Каплана Мейера – FAS клинического

исследования, описанного в разделе 6.1.

[00122] На **Фиг. 7** представлены результаты анализа подгрупп, которые показывают, что улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания при применении энфортумаба ведотина (EV) наблюдалось во многих подгруппах.

[00123] На **Фиг. 8** изображены результаты подгруппового анализа общей частоты ответов.

[00124] На **Фиг. 9** изображена оценка Каплана-Мейера для продолжительности ответа по оценке исследователя в зависимости от группы лечения у всех пациентов с подтвержденным полным или частичным ответом.

[00125] На **Фиг. 10A-10D** изображены оценки Каплана-Мейера общей выживаемости по подгруппам. На **Фиг. 10A** изображена подгруппа возрастом ≥ 65 лет. На **Фиг. 10B** изображена подгруппа с наличием метастазов в печень. На **Фиг. 10C** изображена подгруппа с первичным заболеванием верхних мочевых путей. На **Фиг. 10D** изображена подгруппа, не отвечающую на предшествующее введение ингибитора PD-1/L1. Сокращения: ДИ, доверительный интервал; HR, коэффициент опасности; PD-1/L1, белок запрограммированной смерти клеток 1 или лиганд запрограммированной смерти 1.

[00126] На **Фиг. 11A-11D** изображены оценки Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по подгруппам. На **Фиг. 11A** изображена подгруппа возрастом ≥ 65 лет. На **Фиг. 11B** изображена подгруппа с наличием метастазов в печень. На **Фиг. 11C** изображена подгруппа с первичным заболеванием верхних мочевых путей. На **Фиг. 11D** изображена подгруппа, не отвечающая на предшествующее введение ингибитора PD-1/L1. Сокращения: ДИ, доверительный интервал; HR, коэффициент опасности; PD-1/L1, белок запрограммированной смерти клеток 1 или лиганд запрограммированной смерти 1.

[00127] На **Фиг. 12** изображены побочные эффекты, связанные с лечением (популяция безопасности). Сокращения: EV - энфортумаб ведотин; PD-1/L1 - белок-1 запрограммированной гибели клеток или лиганд 1 запрограммированной смерти; SC - стандартная химиотерапия.

[00128] На **Фиг. 13** изображены нежелательные явления, связанные с лечением, с поправкой на экспозицию ≥ 3 степени в трудно поддающихся лечению подгруппах. Сокращения: EV - энфортумаб ведотин; PD-1/L1 - белок-1 запрограммированной гибели клеток или лиганд 1 запрограммированной смерти; SC - стандартная химиотерапия.

5. Подробное описание

[00129] Перед дальнейшим описанием данного изобретения следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами осуществления, изложенными в

данном документе, и также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

5.1 Определения

[00130] Методы и процедуры, описанные или упомянутые в данном документе, включают те, которые в целом хорошо понятны и/или обычно используются специалистами в данной области с использованием традиционной методологии, например, широко используемые методологии, описанные в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3d ed. 2001); *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al. eds., 2003); *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic* (An ed. 2009); *Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols* (Albitar ed. 2010); и *Antibody Engineering Vols 1 and 2* (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010).

[00131] Если в данном документе не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Для целей интерпретации этого описания будет применяться следующее описание терминов, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число, и наоборот. В случае, когда какое-либо из приведенных описаний терминов противоречит любому документу, включенному в данный посредством ссылки, приоритет имеет описание термина, приведенное ниже.

[00132] Термины «антитело», «иммуноглобулин» или «Ig» взаимозаменяемо употребляются в данном документе и используются в самом широком смысле и, в частности, включают, например, моноклональные антитела (включая агонистические, антагонистические, нейтрализующие антитела, полноразмерные или интактные моноклональные антитела), композиции антител с полиэпитопной или моноэпитопной специфичностью, поликлональные или моновалентные антитела, поливалентные антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела при условии, что они проявляют необходимую биологическую активность), образованные по меньшей мере из двух интактных антител, одноцепочечные антитела и фрагменты антител, описанные ниже. Антитело может быть человеческим, гуманизированным, химерным и/или с созревшей аффинностью, а также антителом других видов, например мышинным и кроличьим, и т.д. Подразумевается, что термин «антитело» включает полипептидный продукт В-клеток в рамках иммуноглобулинового класса полипептидов, который способен связываться с конкретным молекулярным антигеном и состоит из двух идентичных пар

полипептидных цепей, где каждая пара содержит одну тяжелую цепь (около 50–70 кДа) и одну легкую цепь (около 25 кДа), каждая аминоконцевая часть каждой цепи содержит переменную область от около 100 до около 130 или более аминокислот, а каждая карбокси-концевая часть содержит константную область. См., например, *Antibody Engineering* (Vogrebaeck ed., 2d ed. 1995); и *Kuby, Immunology* (3d ed. 1997). В конкретных вариантах осуществления конкретный молекулярный антиген может быть связан антителом, представленным в данном документе, включая полипептид или эпитоп. Антитела также включают, но не ограничиваются этим, синтетические антитела, рекомбинантно полученные антитела, верблюдизированные антитела, интратела, антиидиотипические (анти-Id) антитела и функциональные фрагменты (например, антигенсвязывающие фрагменты) любых из вышеперечисленных антител, что относится к части полипептида тяжелой или легкой цепи антитела, которая сохраняет некоторую часть или всю активность связывания антитела, из которого был получен фрагмент. Неограничивающие примеры функциональных фрагментов (например, антигенсвязывающих фрагментов) включают одноцепочечные Fv (scFv) (например, включая моноспецифические, биспецифические и т. д.), фрагменты Fab, фрагменты F(ab'), фрагменты F(ab)₂, фрагменты F(ab')₂, дисульфид-связанные Fv (dsFv), фрагменты Fd, фрагменты Fv, диатело, триатело, тетратело и минитело. В частности, предложенные в данном документе антитела включают молекулы иммуноглобулина и иммунологически активные части молекул иммуноглобулина, например, антигенсвязывающие домены или молекулы, которые содержат антигенсвязывающий сайт, который связывается с антигеном (например, одна или более CDR антитела). Такие фрагменты антитела можно найти, например, в Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (1989); *Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference* (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, *Cell Biophysics* 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, *Meth. Enzymol.* 178:497-515; и Day, *Advanced Immunochemistry* (2d ed. 1990). Предложенные в данном документе антитела могут принадлежать любому классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или любому подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) молекул иммуноглобулина. Антитела могут быть агонистическими антителами или антагонистическими антителами.

[00133] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высоко специфичными, при этом они направлены против одного

антигенного сайта. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые могут включать разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене.

[00134] «Антиген» представляет собой структуру, с которой может избирательно связываться антитело. Целевой антиген может представлять собой полипептид, углевод, нуклеиновую кислоту, липид, гаптен или другое природное или синтетическое соединение. В некоторых вариантах осуществления целевой антиген представляет собой полипептид. В определенных вариантах осуществления антиген связан с клеткой, например, присутствует на клетке или в клетке, например, раковой клетке.

[00135] «Интактное» антитело представляет собой антитело, содержащее антигенсвязывающий сайт, а также CL и по меньшей мере константные области тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3. Константные области могут включать человеческие константные области или варианты их аминокислотной последовательности. В определенных вариантах осуществления интактное антитело имеет одну или более эффекторных функций.

[00136] Термины «антигенсвязывающий фрагмент», «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающая область» и подобные термины относятся к той части антитела, которая содержит аминокислотные остатки, которые взаимодействуют с антигеном и обеспечивают связывающему агенту его специфичность и аффинность к антигену (*например*, CDR). «Антигенсвязывающий фрагмент» в данном контексте включает «фрагмент антитела», который включает часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или переменная область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, без ограничения, Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела и ди-диатела (*см.*, *например*, Holliger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *et al.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; и патенты США № 5837242 и 6492123); одноцепочечные молекулы антитела (*см.*, *например*, патенты США № 4946778; 5260203; 5482858 и 5476786); антитела с двойным переменным доменом (*см.*, *например*, патент США № 7612181); антитела с одним переменным доменом (sdAb) (*см.*, *например*, Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; и Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[00137] Термины «связывается» или «связывание» относятся к взаимодействию между молекулами, включая, например, образование комплекса. Взаимодействия могут быть, например, нековалентными взаимодействиями, включая водородные связи, ионные связи, гидрофобные взаимодействия и/или ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Комплекс также

может включать связывание двух или более молекул, удерживаемых вместе ковалентными или нековалентными связями, взаимодействиями или силами. Сила общих нековалентных взаимодействий между одним антигенсвязывающим сайтом на антителе и одним эпитопом целевой молекулы, такой как антиген, представляет аффинность антитела или функционального фрагмента к этому эпитопу. Отношение скорости диссоциации (k_{off}) к коэффициенту ассоциации (k_{on}) связывающей молекулы (например, антитела) к моновалентному антигену (k_{off}/k_{on}) представляет собой константу диссоциации K_D , что обратно пропорционально аффинности. Чем меньше K_D , тем больше аффинность антитела. Значение K_D варьируется для разных комплексов антитела и антигена и зависит как от k_{on} , так и от k_{off} . Константа диссоциации K_D для антитела, представленного в настоящем документе, может быть определена с использованием любого метода, предоставленного в настоящем документе, или любого другого метода, хорошо известного специалистам в данной области техники. Аффинность в одном сайте связывания не всегда отражает истинную силу взаимодействия между антителом и антигеном. Когда комплексные антигены, содержащие множество повторяющихся антигенных детерминант, такие как поливалентный антиген, вступают в контакт с антителами, содержащими множество сайтов связывания, взаимодействие антитела с антигеном в одном сайте будет повышать вероятность реакции во втором сайте. Сила таких множественных взаимодействия между поливалентным антителом и антигеном называется авидностью.

[00138] В отношении антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, такие термины, как «связываться с», «специфически связывающиеся с» и аналогичные термины, также используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к связывающим молекулам антигенсвязывающих доменов, которые специфически связываются с антигеном, таким как полипептид. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, может быть перекрестно-реактивным с родственными антигенами. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном или специфически связывается с ним, не вступает в перекрестную реакцию с другими антигенами. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, можно идентифицировать, например, с помощью иммуноанализа, Octet[®], Biacore[®] или других методов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с антигеном или специфически связывается с антигеном, когда оно связывается с антигеном с более высокой

аффинностью, чем с любым перекрестно-реактивным антигеном, как определено с использованием экспериментальных методов, таких как радиоиммуноанализ (РИА) и иммуноферментный анализ (ИФА). Как правило, специфическая или избирательная реакция будет по меньшей мере вдвое превышать фоновый сигнал или шум, и может более чем в 10 раз превышать фон. См., *например*, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989) в отношении обсуждения, касающегося специфичности связывания. В определенных вариантах осуществления степень связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с «нецелевым» белком составляет менее чем около 10 % от связывания связывающей молекулы или антигенсвязывающего домена с ее конкретным антигеном-мишенью, например, как определяется с помощью анализа сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) или РИА. Что касается таких терминов как «специфическое связывание», «специфически связывается с» или «специфично для» означает связывание, которое заметно отличается от неспецифического взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы, которая в общем случае представляет собой молекулу сходной структуры, которая не обладает активностью связывания. Например, специфическое связывание может определяться конкуренцией с контрольной молекулой, которая сходна с мишенью, к примеру, при избытке немеченой мишени. В этом случае связывание считается специфическим, если связывание меченой мишени с зондом конкурентно ингибируется избытком немеченой мишени. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном, включает такое антитело, которое способно связывать антиген с достаточной аффинностью, так что связывающая молекула может использоваться, например, в качестве диагностического агента для нацеливания на антиген. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном, имеет константу диссоциации (K_D), меньшую или равную 1000 нМ, 800 нМ, 500 нМ, 250 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 0,9 нМ, 0,8 нМ, 0,7 нМ, 0,6 нМ, 0,5 нМ, 0,4 нМ, 0,3 нМ, 0,2 нМ или 0,1 нМ. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом антигена, который является консервативным среди антигенов разных видов (например, между людьми и яванскими макаками).

[00139] «Аффинность связывания» в общем случае относится к силе суммарных нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (*например*, связывающего белка, такого как антитело) и ее партнером по связыванию (*например*,

антигеном). Если не указано иное, в контексте данного документа «аффинность связывания» относится к действительной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие в соотношении 1:1 между членами связывающей пары (например, антителом и антигеном). Аффинность связывающей молекулы X к ее партнеру по связыванию Y в общем случае может быть представлена константой диссоциации (K_D). Аффинность можно измерять обычными методами, известными в данной области техники, включая описанные в данном документе. Низкоаффинные антитела обычно связывают антиген медленно и имеют тенденцию легко диссоциировать, тогда как высокоаффинные антитела обычно связывают антиген быстрее и имеют тенденцию оставаться связанными дольше. В данной области техники известен ряд способов измерения аффинности связывания, любые из которых можно использовать в целях настоящего изобретения. Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают следующее. В одном варианте осуществления « K_D » или «значение K_D » может быть измерено с помощью анализа, известного в данной области техники, например, анализа связывания. K_D может быть измерена в анализе РИА, например, проводимом с Fab-версией представляющего интерес антитела и его антигеном (Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865- 81). K_D или значение K_D также могут быть измерены с помощью биослойной интерферометрии (BLI) или анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с помощью Octet®, используя, например, систему Octet®QK384, или Biacore®, используя, например, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000. «Скорость ассоциации» или «kon» также можно определить с помощью тех же методов биослойной интерферометрии (BLI) или поверхностного плазмонного резонанса (SPR), описанных выше, с использованием, например, Octet ®QK384, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000.

[00140] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать «химерные» последовательности, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. Патент США № 4816567; и Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55).

[00141] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «гуманизированных» форм нечеловеческих (например,

мышиных) антител представляют собой химерные антитела, которые включают иммуноглобулины человека (например, реципиентное антитело), в которых нативные остатки CDR замещены остатками из соответствующих CDR отличного от человека вида (например, донорное антитело), такого как мышь, кролик или отличный от человека примат, имеющие необходимые специфичность, аффинность и способность. В некоторых случаях один или более остатков FR-области иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками, не принадлежащими человеку. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые отсутствуют в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации осуществляют для дополнительного улучшения характеристик антитела. Тяжелая или легкая цепь гуманизированного антитела может содержать практически все из по меньшей одной или более переменных областей, в которых все или практически все CDR соответствуют таковым из не принадлежащего человеку иммуноглобулина, а все или практически все FR получены из последовательности иммуноглобулина человека. В определенных вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, иммуноглобулина человека. Дополнительные подробности см. в Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; патентах США № 6800738; 6719971; 6639055; 6407213; и 6054297.

[00142] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «полностью человеческого антитела» или «человеческого антитела», причем данные термины используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к антителу, которое содержит переменную область человека и, например, константную область человека. В конкретных вариантах осуществления термины относятся к антителу, которое содержит переменную область и константную область человеческого происхождения. «Полностью человеческие» антитела в некоторых вариантах осуществления могут также включать антитела, которые связывают полипептиды и кодируются последовательностями нуклеиновых кислот, которые представляют собой встречающиеся в природе соматические варианты последовательности нуклеиновой кислоты иммуноглобулина зародышевой линии человека. Термин «полностью человеческое антитело» включает антитела, содержащие переменные и константные области, соответствующие последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека, как описано в Kabat *et al.* (см. Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services,

NIH Publication No. 91-3242). «Человеческое антитело» представляет собой антитело, которое имеет аминокислотную последовательность, которая соответствует таковой из антитела, вырабатываемого человеком, и/или была создана с помощью любых технологий получения человеческих антител. Из этого определения антитела человека, в частности, исключено гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающие остатки нечеловеческого происхождения. Человеческие антитела можно получать, используя различные технологии, известные в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея (Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) и библиотеки дрожжевого дисплея (Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68). Также для получения человеческих моноклональных антител доступны способы, описанные в Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; and van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74. Человеческие антитела можно получать путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано так, чтобы вырабатывать такие антитела в ответ на стимуляцию антигеном, но чьи эндогенные локусы были инактивированы, *например*, мыши (см., например, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; и патенты США № 6075181 и 6150584 относительно технологии XENOMOUSE™). См., также, например, Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62 относительно человеческих антител, полученных с помощью технологии гибридомы В-клеток человека.

[00143] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «рекомбинантного человеческого антитела», при этом данный термин включает человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными средствами, такими как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин, антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител человека, антитела, выделенные из животного (например, мыши или коровы), которое является трансгенным и/или трансхромосомным по генам иммуноглобулина человека (см., например, Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека могут иметь переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека (см. Kabat, E. A. *et al.*

(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). При этом в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела можно подвергать *in vitro* мутагенезу (или, в случае использования животного, трансгенного в отношении последовательностей человеческого Ig, *in vivo* соматическому мутагенезу) и, таким образом, аминокислотные последовательности VH- и VL-областей рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей VH и VL человеческой зародышевой линии и родственны им, в природе могут не существовать в рамках репертуара антител человеческой зародышевой линии *in vivo*.

[00144] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать часть «моноклонального антитела», при этом используемый термин относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, например, отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах, и каждое моноклональное антитело обычно распознает один эпитоп на антигене. В конкретных вариантах осуществления «моноклональное антитело», используемое в данном документе, представляет собой антитело, продуцируемое одной гибридомой или другой клеткой. Термин «моноклональное» не ограничен каким-либо конкретным способом получения антитела. Например, моноклональные антитела, применимые в данном изобретении, могут быть получены с помощью гибридомной методологии, впервые описанной Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495, или могут быть получены с помощью методов рекомбинантных ДНК в бактериальных клетках или эукариотических клетках животных или растений (*см., например*, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с помощью способов, описанных, например, в Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28 и Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97. Другие способы получения клональных клеточных линий и экспрессируемых ими моноклональных антител хорошо известны в данной области техники. *См., например*, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002).

[00145] Как правило, 4-цепочечная единица антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. В случае IgG 4-цепочечная единица в целом имеет массу около 150000 дальтон. Каждая L-цепь связана с H-цепью одной ковалентной дисульфидной

связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или более дисульфидными связями в зависимости от изоформа H-цепи. Каждая H- и L-цепь также содержит расположенные на равном расстоянии друг от друга внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая H-цепь содержит на N-конце переменный домен (VH), за которым следуют три константных домена (CH) в случае каждой из α и γ цепей и четыре CH-домена в случае изоформ μ и ϵ . Каждая L-цепь содержит на N-конце переменный домен (VL), за которым следует константный домен (CL) на другом конце. VL выровнена с VH, а CL выровнена с первым константным доменом тяжелой цепи (CH1). Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют область контакта между переменными доменами легкой цепи и тяжелой цепи. Спаривание вместе VH и VL образует один антигенсвязывающий сайт. Информацию по структуре и свойствам разных классов антител см., например, *Basic and Clinical Immunology 71* (Stites *et al.* eds., 8th ed. 1994); and *Immunobiology* (Janeway *et al.* eds., 5th ed. 2001).

[00146] Термин «Fab» или «область Fab» относится к области антитела, которая связывается с антигенами. Обычный IgG, как правило, содержит две области Fab, каждая из которых расположена на одном из двух плеч Y-образной структуры IgG. Каждая область Fab обычно состоит из одной переменной области и одной константной области каждой из тяжелой и легкой цепи. Более конкретно, переменная область и константная область тяжелой цепи в области Fab представляют собой области VH и CH1, а переменная область и константная область легкой цепи в области Fab представляют собой области VL и CL. VH, CH1, VL и CL в области Fab могут быть расположены различными способами для придания антигенсвязывающей способности в соответствии с данным изобретением. Например, области VH и CH1 могут быть на одном полипептиде, а области VL и CL могут быть на отдельном полипептиде, аналогично области Fab обычного IgG. Альтернативно, все области VH, CH1, VL и CL могут быть на одном и том же полипептиде и ориентированы в разном порядке, как более подробно описано в разделах ниже.

[00147] Термины «переменная область», «переменный домен», «V-область» или «V-домен» относятся к части легкой или тяжелой цепей антитела, которая в общем случае расположена в амино-конце легкой или тяжелой цепи и имеет длину от около 120 до 130 аминокислот в тяжелой цепи и от около 100 до 110 аминокислот в легкой цепи, и обуславливает связывание и специфичность каждого конкретного антитела к его конкретному антигену. Переменная область тяжелой цепи может называться «VH». Переменная область легкой цепи может называться «VL». Термин «переменный» относится к тому факту, что определенные сегменты переменных областей сильно

отличаются по последовательности среди разных антител. V-область опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. При этом вариабельность неравномерно распределена по 110-аминокислотному участку вариабельных областей. На самом деле V-области состоят из менее вариабельных (например, относительно инвариантных) участков, называемых каркасными областями (FR) из около 15–30 аминокислот, разделенных более короткими областями большей вариабельности (например, сильной вариабельности), называемыми «гипервариабельными областями», каждая из которых имеет длину около 9–12 аминокислот. Каждая из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей содержит по четыре FR, преимущественно принимающих β -складчатую конфигурацию, соединенных тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие β -складчатую структуру, а в некоторых случаях, образующие ее часть. Гипервариабельные области каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости FR и, вместе с гипервариабельными областями другой цепи, участвуют в образовании антигенсвязывающего сайта антител (см., например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)). Константные области не принимают непосредственного участия в связывании антитела с антигеном, однако проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ). Вариабельные области сильно отличаются по последовательности среди разных антител. В конкретных вариантах осуществления вариабельная область представляет собой вариабельную область человека.

[00148] Термины «нумерация остатков вариабельной области по Kabat» или «нумерация аминокислотных позиций по Kabat» и их вариации относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных областей тяжелой цепи или вариабельных областей легкой цепи при составлении антител в Kabat *et al.*, выше. При использовании этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество или дополнительное количество аминокислот, что соответствует укорочению FR или CDR вариабельного домена или вставке в них. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может содержать вставку одной аминокислоты (остаток 52a в соответствии с Kabat) после остатка 52 и три вставленных остатка (например, остатки 82a, 82b и 82c и т. д. в соответствии с Kabat) после остатка 82. Нумерация остатков по Kabat может быть определена для данного антитела путем выравнивания областей гомологии в последовательности антитела со «стандартной» пронумерованной по Kabat последовательностью. Система нумерации по Kabat в общем случае используется для

обозначения остатка в варибельном домене (приблизительно, остатки 1–107 легкой цепи и остатки 1–113 тяжелой цепи) (например, Kabat *et al.*, выше). «Система нумерации EU» или «индекс EU» в общем случае используется для обозначения остатка в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (например, индекс EU, описанный в Kabat *et al.*, выше). «Индекс EU по Kabat» относится к нумерации остатков человеческого антитела IgG 1 EU. Были описаны другие системы нумерации, например, AbM, Chothia, Contact, IMGT и AНоп.

[00149] Термин «тяжелая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 50–70 кДа, в которой amino-концевая часть содержит варибельную область от около 120 до 130 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Константная область может принадлежать одному из пяти разных типов (например, изотипов), называемых альфа (α), дельта (δ), эpsilon (ϵ), гамма (γ) и мю (μ) на основании аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Разные тяжелые цепи отличаются по размеру: α , δ и γ содержат приблизительно 450 аминокислот, тогда как μ и ϵ содержат приблизительно 550 аминокислот. В комбинации с легкой цепью эти разные типы тяжелых цепей обуславливают наличие пяти хорошо известных классов (например, изотипов) антител, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, соответственно, включая подклассы IgG, а именно IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[00150] Термин «легкая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 25 кДа, в которой amino-концевая часть содержит варибельную область от около 100 до 110 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Существуют два разных типа, называемых каппа (κ) или лямбда (λ) на основании аминокислотной последовательности их константных доменов.

[00151] Используемые в данном документе термины «гиперварибельная область», «HVR», «область, определяющая комплементарность» и «CDR» используются взаимозаменяемо. «CDR» относится к одной из трех гиперварибельных областей (H1, H2 или H3) в пределах некаркасной области β -складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гиперварибельных областей (L1, L2 или L3) в пределах некаркасной области β -складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности варибельной области, перемежающиеся последовательностями каркасной области.

[00152] Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены с

помощью хорошо известных систем нумерации. Например, определяющие комплементарность области по Kabat (CDR) основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее применимыми (см., например, Kabat *et al.*, выше). Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации согласно системе нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в H35A и H35B размещаются вставки; если ни 35A ни 35B не присутствуют, петля заканчивается в 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в 33; если присутствуют оба 35A и 35B, петля заканчивается в 34). Гипервариабельные области AbM представляет компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Была также разработана и стала широко применяться универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System[®] (Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (ТКР) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В данном документе CDR указаны в терминах как аминокислотной последовательности, так и расположения в легкой или тяжелой цепи. Так как «расположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина является консервативным среди разных видов и представлено в структурах, называемых петлями, с помощью систем нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными характеристиками, остатки CDR и каркасной области легко определимы. Эту информацию можно использовать при прививании и замещении остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область из, как правило, человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70. Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области техники (см., например, Kabat, выше; Chothia and Lesk, выше; Martin, выше; Lefranc *et al.*, выше). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены ниже в Таблице 1.

Таблица 1.

	Kabat	AbM	Chothia	Контакт	IMGT
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR-H1	H31--H35B (Нумерация Kabat)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR-H1	H31--H35 (Нумерация Chothia)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

[00153] Границы заданных CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Таким образом, если не указано иное, термины «CDR» и «определяющая комплементарность область» данного антитела или его области, такие как переменная область, а также отдельные CDR (например, «CDR-H1, CDR-H2) следует понимать, что антитело или его область охватывают область, определяющую комплементарность, как определено любой из известных схем, описанных в данном документе выше. В некоторых случаях указана схема идентификации конкретной CDR или CDR, например, CDR, как определено методом Kabat, Chothia или Contact. В других случаях приводится конкретная аминокислотная последовательность CDR.

[00154] Гипервариабельные области могут включать «расширенные гипервариабельные области», а именно: 24-36 или 24-34 (L1), 46-56 или 50-56 (L2) и 89-97 или 89-96 (L3) в VL, и 26-35 или 26-35A (H1), 50-65 или 49-65 (H2) и 93-102, 94-102, или 95-102 (H3) в VH.

[00155] Термины «константная область» или «константный домен» относятся к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не принимает участие в связывании антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Этот термин относится к части молекулы иммуноглобулина, включающей более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, переменной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

[00156] Термин «каркасная область» или «FR» относится к остаткам вариабельной области, которые фланкируют CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области или остатков CDR.

[00157] В данном документе термин «Fc-область» употребляется для определения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая, например, Fc-области нативной последовательности, рекомбинантные Fc-области и варианты Fc-области. Хотя границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG часто определяют как участок от аминокислотного остатка в позиции Cys226 или от Pro230 до его карбокси-конца. C-концевой лизин (остаток 447 в соответствии с системой нумерации EU) области Fc может быть удален, например, во время получения или очистки антитела, или путем рекомбинантного конструирования нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела. Соответственно, композиция интактных антител может содержать популяции антител, в которых удалены все остатки K447, популяции антител, в которых не удалены остатки K447, и популяции антител, содержащие смесь из антител с остатком K447 и без него. «Функциональная Fc-область» обладает «эффекторной функцией» Fc-области с нативной последовательностью. Типовые «эффекторные функции» включают связывание C1q; K3Ц; связывание Fc-рецептора; A3КЦ; фагоцитоз; подавление рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора); т.д. Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со связывающей областью или связывающим доменом (например, вариабельной областью или доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных специалистам в данной области. «Вариантная Fc-область» содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от нативной последовательности Fc-области за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации (например, замены, добавления или делеции). В определенных вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью Fc-области или с Fc-областью родительского полипептида, например, от около одной до около десяти аминокислотных замен или от около одной до около пяти аминокислотных замен в нативной последовательности Fc-области или в Fc-области родительского полипептида. В данном документе вариантная Fc-область может иметь по меньшей мере около 80% гомологии с нативной последовательностью Fc-области и/или с Fc-областью родительского полипептида, или по меньшей мере около 90%

гомологии с ними, например, по меньшей мере около 95% гомологии с ними.

[00158] Используемый в данном документе термин «эпитоп» относится к локализованному участку антигена, с которым связывающая молекула, (например, антитело) может специфически связываться. Эпитоп может быть линейным эпитопом или конформационным, нелинейным или прерывистым эпитопом. В случае полипептидного антигена, например, эпитоп может представлять собой смежные аминокислоты полипептида («линейный» эпитоп) или эпитоп может включать аминокислоты из двух или более несмежных областей полипептида («конформационный», «нелинейный» или «прерывистый» эпитоп). Специалисту в данной области будет понятно, что, как правило, линейный эпитоп может зависеть или не зависеть от вторичной, третичной или четвертичной структуры. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающая молекула связывается с группой аминокислот независимо от того, уложены ли они в естественную трехмерную белковую структуру. В других вариантах осуществления связывающая молекула требует, чтобы аминокислотные остатки, составляющие эпитоп, проявляли определенную конформацию (например, изгиб, скручивание, поворот или складывание) для распознавания и связывания эпитопа.

[00159] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может быть разделен не аминокислотами. Кроме того, указанные термины включают аминокислотный полимер, который был модифицирован природным путем или путем вмешательства; например, образованием дисульфидных связей, гликозилированием, липидацией, ацетилированием, фосфорилированием или любыми другими манипуляциями или модификациями. Также в определение включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты, включая, помимо прочего, неприродные аминокислоты, а также другие модификации, известные в данной области. Понятно, что, поскольку полипептиды по данному описанию могут быть основаны на антителах или других членах надсемейства иммуноглобулинов, в некоторых вариантах осуществления «полипептид» может встречаться в виде одной цепи или в виде двух или более связанных цепей.

[00160] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» означает то, что он одобрен регуляторным органом Федерального правительства или правительства штата, или приведен в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных и, в частности, для

человека.

[00161] «Экципиент» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Экципиенты включают, например, инкапсулирующие материалы или добавки, такие как ускорители абсорбции, антиоксиданты, связывающие вещества, буферы, носители, покрывающие агенты, красители, разбавители, дезинтегрирующие агенты, эмульгаторы, наполнители, филлеры, ароматизаторы, увлажнители, смазывающие вещества, отдушки, консерванты, пропелленты, разделительные агенты, стерилизующие агенты, подсластители, солюбилизаторы, смачивающие агенты и их смеси. Термин «экципиент» может также относиться к разбавителю, адьюванту (например, адьюванту Фрейндса (полному или неполному) или носителю.

[00162] В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблемы или осложнений, соответствующие разумному соотношению польза/риск. *См., например,*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты нетоксичны для клетки или млекопитающего, подвергающихся их воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой водный раствор с pH-буфером.

[00163] Аббревиатура «ММАЕ» относится к монометилауристатину Е.

[00164] Если в контексте не указано иное, дефис (-) обозначает точку присоединения к боковой молекуле.

[00165] Термин «химиотерапевтический агент» относится ко всем химическим соединениям, которые эффективно ингибируют рост опухоли. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты; например, азотистые иприты, соединения этиленимина и алкилсульфонаты; антиметаболиты,

например, антагонисты фолиевой кислоты, пурина или пиримидина; митотические ингибиторы, например антитубулиновые агенты, такие как алкалоиды барвинка, ауристатин и производные подофиллотоксина; цитотоксические антибиотики; соединения, которые повреждают или препятствуют экспрессии или репликации ДНК, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК; и антагонисты рецепторов фактора роста. Кроме того, химиотерапевтические агенты включают цитотоксические агенты (как определено в данном документе), антитела, биологические молекулы и малые молекулы.

[00166] Используемый в данном документе термин «консервативная замена» относится к заменам аминокислот, известным специалистам в данной области, и которые могут быть осуществлены, как правило, без изменения биологической активности полученной молекулы. Специалистам в данной области известно, что, как правило, замены отдельных аминокислот в несущественных участках полипептида существенно не изменяют биологическую активность (см., например, Watson, et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987)). Такие иллюстративные замены предпочтительно выполняются в соответствии с теми, которые изложены в Таблице 2 и Таблице 3. Например, такие изменения включают замену изолейцина (I), валина (V) и лейцина (L) на любую другую из этих гидрофобных аминокислот; аспарагиновую кислоту (D) на глутаминовую кислоту (E) и наоборот; глутамин (Q) на аспарагин (N) и наоборот; и серин (S) на треонин (T) и наоборот. Другие замены также можно считать консервативными, в зависимости от окружения конкретной аминокислоты и ее роли в трехмерной структуре белка. Например, глицин (G) и аланин (A) часто могут быть взаимозаменяемыми, как и аланин (A) и валин (V). Метионин (M), относительно гидрофобный, часто можно заменить лейцином и изолейцином, а иногда и валином. Лизин (K) и аргинин (R) часто являются взаимозаменяемыми в местах, в которых существенным признаком аминокислотного остатка является его заряд, а различные pK этих двух аминокислотных остатков не имеют значения. Другие изменения можно считать «консервативными» в определенных средах (см., например Таблицу 3 в данном документе; стр. 13-15 “Biochemistry” 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff *et al.*, PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei *et al.*, J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886). Другие замены также допустимы и могут быть определены эмпирически или в соответствии с известными консервативными заменами.

Таблица 2 Сокращения аминокислот

Однобуквенные	Трехбуквенные	Полное название
F	Phe	фенилаланин
L	Leu	лейцин
S	Ser	серин
Y	Tyr	тирозин
C	Cys	цистеин
W	Trp	триптофан
P	Pro	пролин
H	His	гистидин
Q	Gln	глутамин
R	Arg	аргинин
I	Ile	изолейцин
M	Met	метионин
T	Thr	треонин
N	Asn	аспарагин
K	Lys	лизин
V	Val	валин
A	Ala	аланин
D	Asp	аспарагиновая кислота
E	Glu	глутаминовая кислота
G	Gly	глицин

Таблица 3 Аминокислотная замена или матрица подоби́я

Адаптировано из матрицы аминокислотных замен GCG Software 9.0 BLOSUM62 (матрица блочных замен). Чем выше значение, тем больше вероятность обнаружения замены в родственных природных белках.

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F

6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H	
4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I		
5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K			
4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L				
5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M					
6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N						
7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P							
5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q								
5	-1	-1	-3	-3	-2	R									
4	1	-2	-3	-2	S										
5	0	-2	-2	T											
4	-3	-1	V												
11	2	W													
7	Y														

[00167] Термин «гомология» или «гомологичный» предназначен для обозначения сходства последовательностей между двумя полинуклеотидами или между двумя полипептидами. Сходство можно определить путем сравнения позиции в каждой последовательности, которую можно выровнять для целей сравнения. Если данное положение двух полипептидных последовательностей не идентично, сходство или консервативность этого положения можно определить путем оценки сходства аминокислоты в положении, например, согласно Таблице 3. Степень сходства между последовательностями является функцией количества совпадающих или гомологичных положений, общих для последовательностей. Выравнивание двух последовательностей для определения их процентного сходства последовательностей может быть выполнено с использованием программ, известных в данной области, таких как, например, программы, описанные в Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999). Предпочтительно для выравнивания используются параметры по умолчанию, примеры которых приведены ниже. Одной из хорошо известных в данной области техники программ выравнивания, которую можно использовать, является BLAST, установленная на параметры по умолчанию. Например, программы BLASTN и BLASTP могут использоваться с использованием следующих параметров по умолчанию: Genetic code = standard; filter = none; strand = both; cutoff = 60; expect = 10; Matrix = BLOSUM62; Descriptions = 50 sequences; sort by = HIGH SCORE; Databases = non-redundant, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS translations + SwissProtein + SPupdate + PIR.

Подробности этих программ можно найти в Национальном центре биотехнологической информации.

[00168] Термин «гомологи» данной аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты предназначен для обозначения того, что соответствующие последовательности «гомологов» обладают существенной идентичностью или гомологией с данной аминокислотной последовательностью или последовательностью нуклеиновой кислоты.

[00169] Определение процента идентичности между двумя последовательностями (например, аминокислотными последовательностями или последовательностями нуклеиновых кислот) может быть выполнено с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268, модифицированный как в Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877. Такой алгоритм заложен в программах NBLAST и XBLAST Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403. Поиск нуклеотидов BLAST можно выполнять с установленными параметрами программы нуклеотидов NBLAST, например, для score=100, wordlength=12, чтобы получить нуклеотидные последовательности, гомологичные молекулам нуклеиновой кислоты, описанным в данном документе. Поиск белка BLAST может быть выполнен с установленными параметрами программы XBLAST, например, для score=50, wordlength=3, чтобы получить аминокислотные последовательности, гомологичные белковой молекуле, описанной в данном документе. Для получения выравнивания с внесенными в целях сравнения гэпами можно использовать BLAST с гэпами, как описано в Altschul *et al.*, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402. В качестве альтернативы PSI BLAST можно использовать для выполнения повторного поиска, который обнаруживает отдаленные отношения между молекулами (*Id.*). При использовании программ BLAST, Gapped BLAST и PSI Blast можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST) (см., например, Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) во всемирной сети, ncbi.nlm.nih.gov). Другим неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17. Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета выравнивания последовательностей GCG. При использовании программы ALIGN для сравнения аминокислотных последовательностей можно использовать таблицу весовых остатков

РАМ120, штраф за длину гэта 12 и штраф за гэта 4.

[00170] Процентная идентичность между двумя последовательностями может быть определена с использованием методов, аналогичных описанным выше, с пропусками или без них. При вычислении процентной идентичности обычно учитываются только точные совпадения.

[00171] Термин «цитотоксический агент» относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает экспрессионную активность клеток, функцию клеток и/или вызывает разрушение клеток. Этот термин включает радиоактивные изотопы, химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибного, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или их варианты. Примеры цитотоксических агентов включают, но не ограничиваются ими, ауристатины (например, ауристин Е, ауристин F, ММАЕ и ММАF), аурамицины, майтанзиноиды, рицин, А-цепь рицина, комбрестатин, дуокармицины, доластатины, доксорубин, даунорубин, таксолы, цисплатин, сс1065, бромид этидия, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, дигидроксиантрацидин, актиномицин, дифтерийный токсин, экзотоксин *Pseudomonas* (PE) А, PE40, абрин, А-цепь абрина, А-цепь модекцина, альфа-сарцин, гелонин, митогеллин, ретстриктоцин, феномицин, эномицин, курицин, кротин, калихеамицин, ингибитор *Saronaia officinalis*, глюкокортикоид и другие химиотерапевтические агенты, а также радиоизотопы, такие как At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} или 213 , P^{32} и радиоактивные изотопы Lu, включая Lu^{177} . Антитела также могут быть конъюгированы с ферментом, активирующим противораковое пролекарство, способным превращать пролекарство в его активную форму.

[00172] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству связывающей молекулы (например, антитела) или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, которое является достаточным для получения желаемого результата.

[00173] Термины «субъект» и «пациент» могут употребляться взаимозаменяемо. В контексте данного документа в определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, отличное от приматов (*например*, корову, свинью, лошадь, кошку, собаку, крысу *и т. д.*) или примата (*например*, обезьяну и человека). В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, человека, у которого диагностировано состояние или расстройство. В другом варианте

осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например человека, с риском развития состояния или расстройства.

[00174] Термины «вводить» или «введение» относятся к действию, состоящему в инъекции или ином варианте физической доставки вещества в том виде, в котором оно существует за пределами организма, в организм пациента, например, путем мукозальной, интрадермальной, внутривенной, внутримышечной доставки, и/или любому другому способу физической доставки, описанному в данном документе или известному в данной области техники.

[00175] Используемые в данном документе термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к уменьшению или облегчению прогрессирующего, тяжести и/или продолжительности заболевания или состояния в результате применения одного или более видов терапии. Лечение можно определить, оценив, произошло ли уменьшение, облегчение и/или ослабление одного или более симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного заболевания. Термин «лечение» включает как сдерживание, так и облегчение заболевания. Термины «управлять» и «управление» относятся к благоприятным эффектам, которые субъект получает от терапии, которая не обязательно приводит к излечению заболевания.

[00176] Термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» относятся к снижению вероятности возникновения (или рецидива) заболевания, расстройства, состояния или ассоциированного симптома(ов) (например, рака).

[00177] Термин «рак» или «раковая клетка» используется в данном документе для обозначения ткани или клетки, обнаруживаемой в новообразовании, которая обладает характеристиками, отличающими ее от нормальной ткани или клеток ткани. К таким характеристикам относятся, помимо прочего: степень анаплазии, неправильная форма, нечеткость клеточного контура, размер ядра, изменения структуры ядра или цитоплазмы, другие фенотипические изменения, наличие клеточных белков, указывающих на рак или предраковое состояние, повышенное количество митозов и способность к метастазированию. Слова, относящиеся к «раку», включают карциному, саркому, опухоль, эпителиому, лейкемию, лимфому, полип и фиброз, трансформацию, новообразование и т.п.

[00178] Используемый в данном документе термин «местно-распространенный» рак относится к раку, который распространился из места своего возникновения в близлежащие ткани или лимфатические узлы.

[00179] Используемый в данном документе термин «метастатический» рак относится к

раку, который распространился из того места, где он начался, в другую часть тела.

[00180] Термины «около» и «приблизительно» означают в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 9%, в пределах 8%, в пределах 7%, в пределах 6%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или менее заданного значения или диапазона.

[00181] Как используется в настоящем описании и формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[00182] Следует понимать, что в тех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с термином «содержащий», также предусмотрены аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из». Следует понимать, что во всех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с формулировкой «состоящий преимущественно из», также предложены иные аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из».

[00183] Подразумевается, что термин «и/или», используемый в данном документе в таком выражении, как «А и/или В», включает как А, так и В; А или В; А (отдельно) и В (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: А, В, и С; А, В, или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (только); В (только); и С (только).

[00184] Термин «вариант» относится к молекуле, которая демонстрирует отклонение от описанного типа или нормы, такой как белок, который имеет один или более различных аминокислотных остатков в соответствующем положении (положениях) конкретно описанного белка (например, белок 191P4D12 показано на **Фиг. 1А**.) Аналог является примером вариантного белка. Изоформы сплайсинга и полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) являются дополнительными примерами вариантов.

[00185] «Белки 191P4D12» и/или «родственные 191P4D12 белки» по изобретению включают те, которые конкретно идентифицированы в настоящем документе (см. **Фиг. 1А**), а также аллельные варианты, варианты с консервативными заменами, аналоги и гомологи, которые могут быть выделены/получены и охарактеризованы без ненадлежащего экспериментирования с использованием методов, изложенных в настоящем документе, или легкодоступных в данной области техники. Также включены слитые белки, которые объединяют части различных белков 191P4D12 или их фрагменты, а также слитые белки белка 191P4D12 и гетерологичного полипептида. Такие белки 191P4D12 в совокупности

называются родственными 191P4D12 белками, белками по изобретению или 191P4D12. Термин «родственный 191P4D12 белок» относится к полипептидному фрагменту или последовательности белка 191P4D12 из 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или более 25 аминокислот; или по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339 или более аминокислот. Термин «191P4D12» используется взаимозаменяемо с нектином-4.

5.2 Способы лечения рака

5.2.1 Способы лечения рака в целом и для пациентов, ранее получавших лечение рака

[00186] В данном документе предложены способы лечения различных видов рака у субъектов, включая субъектов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12.

[00187] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и СРІ. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили с помощью СРІ. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и СРІ. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение СРІ.

[00188] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения местнораспространенного уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления местнораспространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и СРІ. В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления местнораспространенный уротелиальный рак ранее лечили с помощью СРІ. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и СРІ. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее

получал лечение CPI.

[00189] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения метастатического уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и CPI. В некоторых вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили с помощью CPI. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и CPI. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение CPI.

[00190] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-1.

[00191] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения местно-распространенного уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-1.

[00192] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения метастатического уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-

лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-1.

[00193] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-L1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-L1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-L1.

[00194] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения местно-распространенного уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления местно-распространенный уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-L1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-L1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-L1.

[00195] В одном аспекте в настоящем документе предложены способы лечения метастатического уротелиального рака у субъекта с использованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который связывает 191P4D12. В определенных вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на

основе платины и ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили химиотерапией на основе платины. В других вариантах осуществления метастатический уротелиальный рак ранее лечили с помощью ингибитора PD-L1. В одном варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины и ингибитором PD-L1. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение химиотерапией на основе платины. В другом варианте осуществления субъект ранее получал лечение ингибитором PD-L1.

[00196] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, субъект получает лечение одним или более другим видом лечения рака. В определенных вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, уротелиальный рак, включая местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, лечили одним или более другими видами лечения рака.

[00197] В некоторых вариантах осуществления СИ, предложенный для способов, может включать или состоять из любого СИ, как описано в этом разделе (Раздел 5.2.1).

[00198] Во всех предложенных в данном документе способах и, в частности, описанных в предыдущих шести абзацах: ADC, которые можно использовать, описаны в разделах 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 и 6, отбор пациентов для лечения описан в данном документе и приведен в качестве примера в этом разделе (раздел 5.2) и разделы 3 и 6, режимы дозирования и фармацевтическая композиция для введения терапевтического средства описаны в данном разделе (раздел 5.2), разделы 5.6, 5.7 и 6 ниже, биомаркеры, которые можно использовать для идентификации терапевтических агентов, отбора пациентов, определения результатов этих методов и/или использования в качестве критериев для этих методов, описаны в данном документе и приведены в качестве примеров в этом разделе (раздел 5.2, включая 5.2.1 и 5.2.2) и раздел 6, биомаркеры можно определить, как описано в разделе 5.8 или как известно в данной области техники, терапевтические результаты способов, представленных в данном документе, могут заключаться в улучшении биомаркеров, описанных в данном документе, например, тех, которые описаны и проиллюстрированы в этом разделе (раздел 5.2 включая 5.2.2) и раздел 6. Таким образом, специалисту в данной области должно быть понятно, что представленные в данном документе способы включают все перестановки и комбинации пациентов, терапевтических агентов, режимов дозирования, биомаркеров и терапевтических результатов, как описано выше и ниже.

[00199] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих уротелиальным раком, которые экспрессируют РНК 191P4D12, экспрессируют белок 191P4D12 или

экспрессируют как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины и СРІ. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины. В другом варианте осуществления способы, представленные в данном документе, применяются для лечения субъектов, у которых имеется уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее подвергались лечению с помощью СРІ.

[00200] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих местно-распространенным уротелиальным раком, которые экспрессируют РНК 191P4D12, экспрессируют белок 191P4D12 или экспрессируют как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется местно-распространенный уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины и СРІ. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется местно-распространенный уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины. В другом варианте осуществления способы, представленные в данном документе, применяются для лечения субъектов, у которых имеется местно-распространенный уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее подвергались лечению с помощью СРІ.

[00201] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих метастатическим раком, которые экспрессируют РНК 191P4D12, экспрессируют белок 191P4D12 или экспрессируют как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12. В некоторых вариантах

осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется метастатический уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины и СР1. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, у которых имеется метастатический уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее получали химиотерапию на основе платины. В другом варианте осуществления способы, представленные в данном документе, применяются для лечения субъектов, у которых имеется метастатический уротелиальный рак, который экспрессирует РНК 191P4D12, экспрессирует белок 191P4D12 или экспрессирует как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12, и которые ранее подвергались лечению с помощью СР1.

[00202] В некоторых вариантах осуществления экспрессию РНК 191P4D12 в раковых опухолях определяют с помощью гибридизации полинуклеотидов, секвенирования (оценки относительного содержания последовательностей) и/или ПЦР (включая ОТ-ПЦР). В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раковых опухолях определяют с помощью ИГХ, анализа с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и/или вестерн-блоттинга. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раке определяют более чем одним способом. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раке определяют двумя методами ИГХ.

[00203] В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак подтверждают гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления местнораспространенный или метастатический рак мочевого пузыря подтверждается гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически.

[00204] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, которые получали один или более других видов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, которые получали один или более других видов лечения рака и у которых рак прогрессировал или рецидивировал после одного или более видов лечения. Такой один или более видов лечения включают, например, одну или более линий терапии

ингибиторами иммунных контрольных точек , химиотерапию и как терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, так и химиотерапию. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью CPI. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в условиях неoadьювантной формы. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в адьювантной форме. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в неoadьювантной, местнораспространенной форме. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в условиях неoadьювантной метастатической форме. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в местнораспространенной форме. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в адьювантной, метастатической форме. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в условиях метастатической формы. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после химиотерапии, содержащей платину, в условиях местнораспространенной формы.

[00205] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно

неoadьювантных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором PD-1 в адьювантных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором PD-1 в местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором PD-1 в метастатических условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-1 в неoadьювантных, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-1 в неoadьювантных, метастатических условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором PD-1 в адьювантных, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором PD-1 в адьювантных, метастатических условиях.

[00209] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в условиях неoadьювантной терапии. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью

ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в условиях адъювантной терапии. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в метастатических условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в неoadъювантных условиях, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в адъювантных, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 и химиотерапии, содержащей платину, в адъювантных, метастатических условиях.

[00210] В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 в неoadъювантных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессирует или рецидивировал после терапии ингибитором

PD-L1 в адьювантных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии ингибитором PD-L1 в местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии ингибитором PD-L1 в метастатических условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 в неoadьювантных, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии с помощью ингибитора PD-L1 в неoadьювантных, метастатических условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии ингибитором PD-L1 в адьювантных, местнораспространенных условиях. В некоторых конкретных вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают субъектов, у которых рак прогрессировал или рецидивировал после терапии ингибитором PD-L1 в адьювантных, метастатических условиях.

[00211] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, включают тех, у которых рак прогрессировал или рецидивировал с помощью других методов лечения рака в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца после другого лечения, включая, например, но не ограничиваясь этим, любое описанное в предыдущих пунктах лечение или любую комбинацию лечений. В некоторых конкретных вариантах осуществления рак у субъектов прогрессировал или рецидивировал в течение 6 месяцев после терапии на основе платины. В других конкретных вариантах осуществления рак у субъектов прогрессировал или рецидивировал в течение 12 месяцев после терапии на основе платины.

[00212] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, предложенными в данном документе, имеют определенные фенотипические или генотипические характеристики. В некоторых вариантах осуществления субъекты

имеют любую перестановку и комбинацию фенотипических или генотипических характеристик, описанных в данном документе.

[00213] В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяются гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гистологическое и/или цитологическое определение фенотипических и/или генотипических характеристик проводят, как описано в руководствах Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP), основанных на самых последних образцах анализируемой ткани, которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК.

[00214] В различных аспектах или вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих параграфах, способы включают предварительное лечение ингибитором иммунной контрольной точки, как предусмотрено в способе. Используемый в данном документе термин «ингибитор иммунной контрольной точки» или «ингибитор контрольной точки» относится к молекулам, которые полностью или частично восстанавливают, ингибируют, мешают или модулируют один или более белков контрольных точек. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Другие иллюстративные белки контрольной точки включают LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) или HLA. Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самопереносимость, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или являются производными антител.

[00215] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы против белка контрольной точки, который активируется при раке. В некоторых конкретных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов,

представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы белка контрольной точки, включая LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) или HLA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы, выбранные из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора PD-L2, ингибитора CTLA-4, ингибитора LAG-3, ингибитора B7, ингибитора TIM3 (HAVCR2), ингибитора OX40 (CD134), агониста GITR, агониста CD137, агониста CD40, ингибитора VTCN1, ингибитора IDO1, ингибитора CD276, ингибитора PVRIG, ингибитора TIGIT, ингибитора CD25 (IL2RA), ингибитора IFNAR2, ингибитора IFNAR1, ингибитора CSF1R, ингибитора VSIR (VISTA) или терапевтического агента, нацеленного на HLA. Такие ингибиторы, активаторы или терапевтические агенты дополнительно представлены ниже.

[00216] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4. Примеры антител к CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720 и 7,605,238, все из которых полностью включены в данный документ. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или CP-675,206). В другом варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб продается под торговым названием Yervoy™.

[00217] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в патентах США № 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, и публикациях заявок на патенты PCT № WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых включены в данный документ во всей их полноте.

[00218] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В одном варианте осуществления антитело к PD-1

представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым названием Opdivo™. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. CT-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при рецидиве. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально сконструирована способность связывать Fc-гамма-рецептор I и которое обладает уникальной сигнатурой связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой PDR001. В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб.

[00219] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®). В другом варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб.

[00220] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В другом варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело к PD-L2. В одном варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет

собой rHIgM12B7A.

[00221] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

[00222] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело к B7-H3 (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

[00223] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор TIM3 (домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен 3 муцина) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94).

[00224] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к OX40. В одном варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой антитело к OX-40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[00225] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к GITR. В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518.

[00226] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[00227] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870,893.

[00228] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный интерлейкин-15 человека (rhIL-15).

[00229] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет

собой ингибитор VTCN. В одном варианте осуществления ингибитор VTCN представляет собой FPA150.

[00230] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой эпакадостат. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой BMS986205. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой навоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой PF-06840003. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой КНК2455. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой RG70099. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-E. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-D.

[00231] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В определенных вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой антитело к TIGIT. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой BMS-986207. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-313M32. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой МК-7684. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой AB154. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой CGEN-15137. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой SEA-TIGIT. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой ASP8374. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой AJUD008.

[00232] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор VSIR. В определенных вариантах осуществления ингибитор VSIR представляет собой антитело к VSIR. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой CA-170. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой JNJ 61610588. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой HMBD-002.

[00233] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В определенных вариантах осуществления ингибитор

TIM3 представляет собой антитело к TIM3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM3 представляет собой AJUD009.

[00234] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CD25(IL2RA). В определенных вариантах осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой антитело к CD25 (IL2RA). В одном варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой даклизумаб. В другом варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой базиликсимаб.

[00235] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IFNAR1. В определенных вариантах осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой антитело к IFNAR1. В одном варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб. В другом варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой сифалимумаб.

[00236] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R. В определенных вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой антитело к CSF1R. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой пексидартиниб. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой эмактузумаб. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой кабирализумаб. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой ARRY-382. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой BLZ945. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AJUD010. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AMG820. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой IMC-CS4. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой JNJ-40346527. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой PLX5622. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой FPA008.

[00237] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой терапевтический агент, нацеленный на HLA. В определенных вариантах осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой антитело к HLA. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой GSK01. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-C103C. В еще одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-F106C. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA,

представляет собой IMC-G107C. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой ABBV-184.

[00238] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек, предложенные в данном документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса). Кроме того, способы, описанные в данном документе, можно использовать в сочетании с одним или более вторыми активными агентами, описанными в данном документе, если они подходят для лечения заболеваний, описанных в данном документе и известных специалистам в данной области.

[00239] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят после введения ADC, предложенных в данном документе. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят одновременно (например, в тот же период дозирования) с ADC, предложенными в данном документе. В других вариантах осуществления ингибитор контрольной точки вводят после введения ADC, предложенных в данном документе.

[00240] В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных представленных в данном документе способов можно определить стандартными клиническими методами. В определенных вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных способов указано в разделе 5.6.

[00241] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, представляют собой млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления субъектом, которого можно лечить способами, представленными в данном документе, является человек.

5.2.1.1 *Дополнительные демографические данные пациентов*

[00242] Кроме того, субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются субъектами-людьми, имеющими различные другие состояния. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь висцеральные метастазы. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь метастазы в печень. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В еще одних вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь 0 баллов состояния

работоспособности по шкале ECOG. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях и метастазы в печень. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь висцеральные метастазы и метастазы в печень. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь висцеральные метастазы и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, могут иметь висцеральные метастазы и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, могут иметь метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В еще других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, могут иметь по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы и метастазы в печень. В еще одних вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В определенных

вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта, и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь висцеральные метастазы, метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь висцеральные метастазы, метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь висцеральные метастазы, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых способы, представленные в данном документе, могут иметь метастазы в печени, по меньшей мере, 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах реализации субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, метастазы в печени, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и показатель функционального статуса ECOG, равный 0. В дополнительных вариантах осуществления

субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любую из следующих первичных локализаций опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые два из следующих: первичная локализация опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые три из следующих: первичная локализация опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые четыре из первичного очага опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь все пять из первичного очага опухоли в нижних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0.

[00243] В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены

способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях и висцеральные метастазы. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях и метастазы в печень. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы и метастазы в печень. В еще одних вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта, и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень и по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В

некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта, и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта, и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любое из следующего: первичная локализация опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые два из следующего: первичная локализация опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые три из следующих: первичный очаг опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые четыре из первичного очага опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0, в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, представленные в данном документе, могут иметь все пять из первичного очага опухоли в верхних мочевых путях, висцеральные метастазы, метастазы в

печень, по меньшей мере 1 фактор риска Бельмунта и оценку состояния работоспособности по шкале ECOG, равную 0.

[00244] В дополнительных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, описанные в предыдущих абзацах, субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются субъектами-людьми, имеющими различные другие состояния. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN) или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели CrCl не менее 30 мл/мин. В другом варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) не более чем в 3 раза выше ULN. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобина не менее 9 г/дл. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного числа нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества

нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобина не менее 9 г/дл. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с Болезнь Жильбера. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и CrCl не менее 30 мл/мин. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл и билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл и ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера и CrCl не менее 30 мл/мин. В другом варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, а ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В другом варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели CrCl не менее 30

мл/мин и ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобина не менее 9 г/дл. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и ALT, и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл и сывороточный билирубин не более чем в 1,5 раз выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин не менее 9 г/дл и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин не менее 9 г/дл и ALT и AST не более 3-х кратного ULN. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина сыворотки не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для больных с болезнью Жильбера и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее

$1,0 \times 10^9$ /л, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, CrCl не менее 30 мл/мин и ALT и AST не более 3-х кратного ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл и сывороточный билирубин не более чем в 1,5 раз выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобин не менее 9 г/дл и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобин не менее 9 г/дл и ALT и AST не более 3-х кратного ULN. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, билирубина сыворотки не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для больных с болезнью Жильбера и CrCl не менее 30 мл/мин. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, CrCl не менее 30 мл/мин и ALT и AST не более 3-х кратного ULN. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина сыворотки не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для больных с болезнью Жильбера и CrCl не менее 30 мл/мин. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-

кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл, CrCl не менее 30 мл/мин и ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели содержания билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее 30 мл/мин, ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл и билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл и CrCl не менее 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл и ALT, и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, и CrCl не менее чем 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не

менее $100 \times 10^9/\text{л}$, CrCl не менее 30 мл/мин, а ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, и CrCl не менее чем 30 мл/мин. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, CrCl не менее 30 мл/мин, а ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, и CrCl не менее чем 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, CrCl не менее 30 мл/мин, а ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$,

билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели гемоглобина не менее 9 г/дл, содержания билирубина в сыворотке не более чем в 1,5 раза выше ULN или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее 30 мл/мин, ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более чем либо в 1,5 раза выше ULN, либо в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера, и CrCl не менее чем 30 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, количества тромбоцитов не менее 100×10^9 /л, гемоглобина не менее 9 г/дл, CrCl не менее чем 30 мл/мин и ALT, и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$ /л, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели

тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели любого одного из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели любых двух из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели любых трех из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели любых четырех из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы,

представленные в данном документе, также имеют показатели любых пяти из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют показатели всех шести из абсолютного количества нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобина не менее 9 г/дл, билирубина в сыворотке не более 1,5-кратного ULN или 3-кратного ULN для пациентов с болезнью Жильбера, CrCl не менее чем 30 мл/мин и уровни ALT и AST не более чем в 3 раза выше ULN.

[00245] В других вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, описанные в предыдущих абзацах, субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются людьми, не страдающими определенными заболеваниями. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь сенсорную или моторную невропатию не выше 2 степени. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут не иметь активных метастазов в центральной нервной системе. В определенных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предусмотрены способы, могут не иметь неконтролируемого диабета. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь сенсорную или моторную невропатию не выше 2 степени и не иметь активных метастазов в центральной нервной системе. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь сенсорную или моторную невропатию не выше 2 степени и не иметь неконтролируемого диабета. В дополнительных вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, не могут иметь активных метастазов в центральной нервной системе и неконтролируемого диабета. В еще одних других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, могут иметь сенсорную или моторную невропатию не выше 2 степени, отсутствие активных метастазов в центральной нервной системе и неконтролируемый диабет. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, представленные в данном документе, могут иметь любую из сенсорной или моторной нейропатии не более 2 степени, отсутствие активных метастазов в центральной нервной системе и неконтролируемый диабет. В некоторых вариантах осуществления субъекты-

люди, для которых предложены способы, представленные в данном документе, могут иметь любые два из не более чем 2-й степени сенсорной или моторной нейропатии, отсутствия активных метастазов в центральную нервную систему и отсутствия неконтролируемого диабета в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых предложены способы, представленные в данном документе, могут иметь все три из сенсорной или моторной нейропатии не более 2 степени, отсутствия активных метастазов в центральной нервной системе и отсутствия неконтролируемого диабета. В одном из вариантов осуществления способов, предусмотренных в данном абзаце, неконтролируемый диабет определяется гемоглобином A1c (HbA1c) не менее 8 %. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в этом абзаце, неконтролируемый диабет определяют по уровню HbA1c от 7 до 8 % с сопутствующими симптомами диабета, которые иначе не объясняются. В дополнительных вариантах осуществления способов, представленных в этом абзаце, сопутствующие симптомы диабета включают полиурию состоят из нее. В некоторых других вариантах осуществления способов, представленных в этом абзаце, сопутствующие симптомы диабета включают полидипсию или состоят из нее. В еще одних других вариантах осуществления способов, представленных в этом абзаце, ассоциированные симптомы диабета включают или состоят как из полиурии, так и из полидипсии.

[00246] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа. В других вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, CrCl оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

[00247] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, субъект получает лечение одним или более другим видом лечения рака. В определенных вариантах осуществления способов, представленных в настоящем документе, уротелиальный рак, включая местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, лечили одним или более другими видами лечения рака.

[00248] В некоторых вариантах осуществления СРІ, предложенный для способов, может включать или состоять из любого СРІ, как описано в этом разделе (Раздел 5.2.1.1).

5.2.1.2 *Терапевтический результат способов, представленных в данном документе*

[00249] Представленные в данном документе способы, в том числе способы, описанные в этом разделе (раздел 5.2) и разделах 3 и 6, могут обеспечить благоприятные терапевтические результаты для этих субъектов-людей, страдающих раком. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается полный ответ после лечения

способом, предложенным в данном документе. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, предложенным в данном документе.

[00250] В некоторых вариантах осуществления ответ (полный или частичный ответ) определяют путем оценки опухоли или ракового участка (поражений). Критерии для определения полного ответа (CR), частичного ответа (PR), прогрессирования заболевания (PD) и стабильного заболевания (SD) описаны в разделе 6 (например, в разделе 6.1.6.3).

[00251] Таким образом, терапевтический результат предложенных в данном документе способов можно оценить на основе любого одного или более критериев ответа, описанных выше. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 30 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 35 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 40 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В еще одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 45 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 50 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 55 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы

диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 60 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В еще одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 65 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 70 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 75 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 80 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В еще одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 85 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 90 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, представленным в данном документе, при этом частичный ответ определяется уменьшением суммы диаметров целевых поражений на по меньшей мере или около 95 %, принимая за исходный уровень сумму диаметров. В некоторых вариантах осуществления диаметр определяется в соответствии с самым большим диаметром поражения. В определенных вариантах осуществления диаметр определяется по наибольшему диаметру поражения в плоскости измерения. В некоторых вариантах осуществления диаметр определяется по наибольшему диаметру поражения в плоскости измерения с минимальным размером 10 мм по данным компьютерной томографии. В определенных вариантах осуществления диаметр определяется в соответствии с наибольшим диаметром поражения

в плоскости измерения с минимальным размером 10 мм по данным КТ и толщиной среза КТ не более 5 мм.

[00252] Терапевтические результаты способов, представленных в данном документе, также можно оценить на основании того, является ли заболевание стабильным после лечения. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается стабильное заболевание после лечения способом, предложенным в данном документе. В другом варианте осуществления у субъекта-человека нет прогрессирующего заболевания после лечения способом, предложенным в данном документе.

[00253] В качестве альтернативы, терапевтические результаты, основанные на полном ответе, частичном ответе или стабильном заболевании, могут быть оценены в отношении популяции субъектов-людей, пролеченных способом, представленным в данном документе, путем оценки процента субъектов, имеющих полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание в пролеченной популяции. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтический результат или мера эффективности применяются к результатам, достигаемым при фактическом лечении популяции субъектов. В других вариантах осуществления терапевтический результат или мера эффективности относится к результату или эффективности, которые могут быть достигнуты, если популяцию субъектов-людей лечили способом, описанным в данном документе. Хотя в следующих разделах обсуждается лечение реальной популяции субъектов-людей, следует понимать, что в данном описании также охватываются соответствующие способы, в которых результат или мера эффективности могут быть достигнуты в популяции пациентов. Вкратце, оба сценария, описанные выше, применимы к следующим разделам; только один сценарий описан ниже в интересах простоты и во избежание избыточности.

[00254] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, в том числе в разделах 3, 5.3 и 6 и в этом разделе (раздел 5.2), ADC представляет собой энфортумаб ведотин. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, в том числе в разделах 3, 5.3 и 6, а также в этом разделе (раздел 5.2), ADC представляет собой биоаналог энфортумаба ведотина.

[00255] В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов, имеющих полный ответ, в популяции, получающей лечение, составляет по меньшей мере или около 2 %. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов, имеющих полный ответ, в популяции, получающей лечение, составляет по меньшей мере или около 3 %. В другом варианте

может быть использована в качестве критерия оценки терапевтического результата у субъектов-людей, получавших лечение способом, предложенным в данном документе. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 20 %. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 25 %. В третьем варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 30 %. В четвертом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 35 %. В пятом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 36 %. В шестом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 37 %. В седьмом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 38 %. В восьмом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 39 %. В девятом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 40 %. В десятом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 41 %. В одиннадцатом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 42 %.

осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 30 % до 50 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 30 % до 45%. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 30 % до 40%. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая частота ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 30 % до 35%.

[00259] Более того, процент субъектов со стабильным заболеванием можно использовать в качестве критерия оценки терапевтического результата у субъектов-людей, получавших лечение способом, предложенным в данном документе. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 10 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 15 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 20 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 25 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 26 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 27 %. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 28 %.

стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 60 %.

[00260] Кроме того, терапевтический результат способов, представленных в данном документе, можно оценить на основе продолжительности ответа, как указано в разделе 6.1.8.4. В одном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 4 месяцев. В другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 5 месяцев. В другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 6 месяцев. В дополнительном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 7 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 8 месяцев. В одном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 9 месяцев. В другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 10 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 11 месяцев. В одном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 12 месяцев. В другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 13 месяцев. В дополнительном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 14 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 15 месяцев. В одном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 16 месяцев. В другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 17 месяцев. В дополнительном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 18 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 19 месяцев. В дополнительном варианте осуществления продолжительность ответа у субъекта-человека после лечения составляет по меньшей мере или около 20 месяцев.

22 месяцев после лечения. В еще одном другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 10 до 22 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 11 до 22 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 12 до 22 месяца после лечения. В другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 13 до 22 месяца после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 14 до 22 месяцев после лечения. В еще одном другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 15 до 22 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 16 до 22 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 17 до 22 месяца после лечения. В другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 18 до 22 месяца после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 6 до 21 месяцев после лечения. В еще одном другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 7 до 20 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 8 до 19 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 9 до 18 месяца после лечения. В другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 10 до 17 месяца после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 11 до 16 месяцев после лечения. В еще одном другом варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 12 до 15 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления у субъекта-человека продолжительность ответа составляет от 13 до 14 месяцев после лечения.

[00262] В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа оценивают для популяции субъектов-людей, получавших лечение способом, представленным в данном документе, путем оценки медианы или средней продолжительности ответа в популяции, получавшей лечение. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или средняя продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат

людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 12 до 12 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 13 до 22 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 14 до 22 месяца. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 15 до 22 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 6 до 21 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 7 до 20 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 8 до 19 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 18 месяца. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 10 до 17 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 11 до 16 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 12 до 15 месяцев.

[00264] В качестве альтернативы терапевтический результат способов, представленных в данном документе, можно оценить на основе выживаемости без прогрессирования, как указано в разделе 6.1.8.4. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет выживаемость без прогрессирования по меньшей мере или около 2 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет выживаемость без прогрессирования по меньшей мере или около 3 месяцев после лечения. В дополнительном

выживаемость в диапазоне от 9 до 18 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 17 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 16 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 15 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 14 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 13 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 12 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 11 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 10 месяцев после лечения.

[00270] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления общую выживаемость оценивают для популяции субъектов-людей, получавших лечение способом, представленным в данном документе, путем оценки медианы или среднего значения общей выживаемости в популяции, получавшей лечение. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 6 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, предложенным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 7 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 8 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 9 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей

выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 15 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 14 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 13 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 12 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 11 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 10 месяцев.

5.2.2 Способы лечения рака у отдельных популяций пациентов

[00272] В данном документе предусмотрены способы лечения различных видов рака у субъектов, при этом рак имеет любые подходящие маркеры и/или характеристики, указанные в разделе 6. Также в данном документе предусмотрены способы лечения различных видов рака у субъектов, при этом субъекты обладают любой из подходящих характеристик, как указано в разделе 6.

[00273] В одном аспекте в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе 6.

[00274] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества

конъюгата антитело-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе б.

[00275] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека с метастазами в печени, включающий введение субъекту с метастазами в печени эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе б.

[00276] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека с метастазами в печени, включающий введение субъекту с метастазами в печени эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки

(CPI), и при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом уротелиальный рак или рак мочевого пузыря имеет любой из подходящих маркеров и/или характеристик, как указано в Разделе 6.

[00277] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, имеющего первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, включающий введение субъекту, имеющему первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом уротелиальный рак или рак мочевого пузыря имеет любой из подходящих маркеров и/или характеристик, как указано в Разделе 6.

[00278] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, имеющего первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, включающий введение субъекту, имеющему первичную локализацию опухоли в верхних мочевых путях, эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-

лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (СР1), и при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом уротелиальный рак или рак мочевого пузыря имеет любой из подходящих маркеров и/или характеристик, указанных в разделе 6.

[00279] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (СР1), при этом у субъекта наблюдалось прогрессирование или рецидив рака во время или после терапии СР1, и, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе 6.

[00280] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, включающий

введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), при этом у субъекта наблюдалось прогрессирующее или рецидив рака во время или после терапии CPI, и, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23; и при этом уротелиальный рак или рак мочевого пузыря имеет любой из подходящих маркеров и/или характеристик, как указано в Разделе 6.

[00281] Во всех способах, представленных в данном документе, и особенно в тех, которые описаны в Разделах 5.2.1 и 5.2.2: терапевтические агенты, которые можно использовать, описаны в Разделе 5.3 и Разделе 6, отбор пациентов для лечения описан в данном документе и приведен в качестве примера в Разделе 5.2 включая Раздел 5.2.2 и Раздел 6, режимы дозирования и фармацевтическая композиция для введения терапевтического средства описаны в Разделе 5.4, 5.6, 5.7, и Разделе 6 ниже, биомаркеры, которые можно использовать для идентификации терапевтических агентов, отбора пациентов, определения результатов этих методов и/или использования в качестве критериев для этих способов, описаны в данном документе и приведены в качестве примеров в разделе 5.2 включая Раздел 5.2.2 и Раздел 6, терапевтическими результатами способов, представленных в данном документе, может быть улучшение биомаркеров, описанных в данном документе, например, тех, которые описаны и проиллюстрированы в Разделе 5.2 включая Раздел 5.2.2 и Раздел 6. Таким образом, специалисту в данной области должно быть понятно, что представленные в данном документе способы включают все перестановки и комбинации пациентов, терапевтических агентов, режимов дозирования, биомаркеров и терапевтических результатов, как описано выше и ниже.

5.3 Конъюгаты антитело-лекарственное средство для способов

[00282] В различных вариантах осуществления способов, представленных в данном

документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит или представляет собой ADC к 191P4D12, описанный в данном документе и/или в патенте США № 8637642, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело к 191P4D12-лекарственное средство, предложенный для способов в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с 191P4D12, как описано в данном документе, в том числе в подразделе 5.3.1, конъюгированный с одной или более единицами цитотоксических агентов (единиц лекарственного средства или D), как предложено в данном документе, в том числе в этом разделе (раздел 5.3) с дополнительными сведениями в подразделе 5.3.2. В определенных вариантах осуществления цитотоксические агенты (лекарственные единицы или D) могут быть ковалентно связаны напрямую или через линкерную единицу (LU).

[00283] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:

$L - (LU-D)_p$ **(I)**

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как указано в подразделе 5.3.1 ниже, и

(LU-D) представляет собой фрагмент линкерная единица-единица лекарственного средства, где:

LU- представляет собой линкерную единицу, и

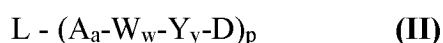
D представляет собой единицу лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00284] В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 5. В некоторых вариантах

осуществления р составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 20.

[00285] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, как указано в подразделе 5.3.1 ниже, и

-A_a-W_w-Y_y- представляет собой линкерную единицу (LU), где:

-A- представляет собой растягиваемую единицу,

а равняется 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12,

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер,

у равняется 0, 1 или 2;

D представляет собой единицы лекарственного средства, обладающую цитостатической или цитотоксической активностью в отношении клетки-мишени; и

p представляет собой целое число от 1 до 20.

[00286] В некоторых вариантах осуществления а равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а у равняется 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления а равняется 0 или 1, w равняется 0 или 1, а у равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления р находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления р находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления р находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-

15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 20. В некоторых вариантах осуществления, когда w не равняется нулю, u равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, когда w равняется 1-12, u равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равняется от 2 до 12, а u равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равняется 1, а w и u равняется 0.

[00287] В некоторых конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой MMAE.

[00288] Для композиций, содержащих множество антител или их антигенсвязывающих фрагментов, загрузка лекарственным средством представлена как r - среднее количество молекул лекарственного средства на единицу антитела. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 лекарственных средств (D) на антитело. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело при подготовке реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектроскопия, анализ ELISA и ВЭЖХ. Также можно определить количественное распределение конъюгатов антитело-лекарственное средство в единицах r . В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных конъюгатов антитело-лекарственное средство, где r представляет собой определенное значение, от конъюгатов антитело-лекарственное

средство с другой нагрузкой лекарственного средства могут быть достигнуты с помощью таких средств, как ВЭЖХ с обращенной фазой или электрофорез. В иллюстративных вариантах осуществления p равняется от 2 до 8.

[00289] Дополнительные варианты осуществления ADC для способов, представленных в данном документе, описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.3.1 Антитела к 191P4D12 или антигенсвязывающие фрагменты

[00290] В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с белками, родственными нектину-4, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с белком нектином-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (см. **Фиг. 1A**). Соответствующая кДНК, кодирующая белок 191P4D12, имеет последовательность SEQ ID NO:1 (см. **Фиг. 1A**).

[00291] Антитело, которое специфически связывается с белком нектин-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, включает антитела, которые могут связываться с другими родственными нектину-4 белками. Например, антитела, которые связывают белок нектин-4, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, могут связывать родственные нектину-4 белки, такие как варианты нектина-4 и их гомологи или аналоги.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, предложенное в данном документе, представляет собой моноклональное антитело.

[00293] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4 (последовательность кДНК SEQ ID NO:3), и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 (последовательность кДНК SEQ ID NO:5), как показано на **Фиг. 1B** и **1C**.

[00294] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, указанные в SEQ ID NO: 22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO: 7), и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие

аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, указанные в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В определенных вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO:7) и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, содержащие аминокислотные последовательности соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательности варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области тяжелой цепи, указанных в SEQ ID NO: 22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO: 7), и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области легкой цепи, указанных в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). В определенных вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR-H1), CDR-H2 и CDR-H3, состоящие из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO:7) и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, состоящую из аминокислотных

последовательностей соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательность варибельной области легкой цепи, представленную в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 представлены на фиг. 1D и 1E и перечислены ниже:

SEQ ID NO:22

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIY
YADSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVS
S

SEQ ID NO:23

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:7

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQ
APGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
AYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

SEQ ID NO:8

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWY
QQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSSTLSLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00295] Последовательности CDR могут быть определены в соответствии с хорошо известными системами нумерации. Как описано выше, области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены с помощью хорошо известных систем нумерации. Например, определяющие комплементарность области по Kabat (CDR)

основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее применимыми (см., например, Kabat *et al.*, выше). Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-17). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации согласно системе нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в H35A и H35B размещаются вставки; если ни 35A ни 35B не присутствуют, петля заканчивается в 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в 33; если присутствуют оба 35A и 35B, петля заканчивается в 34). Гипервариабельные области AbM представляет компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Была также разработана и стала широко применяться универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System[®] (Lafranc *et al.*, 2003, *Dev. Comp. Immunol.* 27(1):55-77). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (ТКР) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В данном документе CDR указаны в терминах как аминокислотной последовательности, так и расположения в легкой или тяжелой цепи. Так как «расположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина является консервативным среди разных видов и представлено в структурах, называемых петлями, с помощью систем нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными характеристиками, остатки CDR и каркасной области легко определимы. Эту информацию можно использовать при прививании и замещении остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область из, как правило, человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, 2001, *J. Mol. Biol.* 309: 657-70. Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области техники (см., например, Kabat, *выше*; Chothia and Lesk, *выше*; Martin, *выше*; Lefranc *et al.*, *выше*). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены в Таблице 1 выше.

[00296] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи,

содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00297] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

[00298] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Chothia, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Chothia.

[00299] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Contact, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Contact.

[00300] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи,

представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией IMGT, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT.

[00301] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00302] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

[00303] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Chothia, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Chothia.

[00304] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR варибельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Contact, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных

последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Contact.

[00305] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией IMGT, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT.

[00306] Как описано выше, последовательности CDR в соответствии с различными системами нумерации могут быть легко определены, например, с использованием онлайн-инструментов, таких как инструмент, предоставленный системой нумерации и классификации рецепторов антигенов (ANARCI). Например, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat, определенной ANARCI, приведены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4.

	VH с SEQ ID NO:22	VL с SEQ ID NO:23
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

[00307] В другом примере, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT определенной ANARCI, приведены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5.

	VH с SEQ ID NO:22	VL с SEQ ID NO:23
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)
CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-

НЗ, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:14.

[00309] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-НЗ, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:NO:21.

[00310] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR-НЗ, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:14.

[00311] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, CDR-НЗ, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:NO:21.

[00312] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

[00313] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23.

[00314] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[00315] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновой кислоты) до 236-й аминокислоты (цистеина) SEQ ID NO:8.

[00316] В некоторых вариантах осуществления рассматриваются модификации аминокислотной последовательности антител, описанных в данном документе. Например, может быть желательно оптимизировать аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела, включая, помимо прочего, специфичность, термостабильность, уровень экспрессии, эффекторные функции, гликозилирование, сниженную иммуногенность или растворимость. Таким образом, в дополнение к описанным в данном документе антителам предполагается, что могут быть получены варианты антител. Например, варианты антител могут быть получены путем внесения соответствующих нуклеотидных изменений в кодирующую ДНК и/или путем синтеза желаемого антитела или полипептида. Специалисты в данной области понимают, что аминокислотные замены могут изменять посттрансляционные процессы антитела, такие как изменение числа или положения сайтов гликозилирования или изменение характеристик закрепления на мембране.

[00317] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, химически модифицированы, например, путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу. Производные антител могут включать антитела, которые были химически модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными способами, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, создание составов, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, антитело может содержать одну или более неклассических аминокислот.

[00318] Вариации могут представлять собой замену, делецию или вставку одного или

более кодонов, кодирующих однодоменное антитело или полипептид, что приводит к изменению аминокислотной последовательности по сравнению с исходным антителом или полипептидом. Аминокислотные замены могут быть результатом замены одной аминокислоты другой аминокислотой, имеющей сходные структурные и/или химические свойства, например, замена лейцина серином, например, консервативные аминокислотные замены. Стандартные методы, известные специалистам в данной области, могут быть использованы для введения мутаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу, представленную в данном документе, включая, например, сайт-направленный мутагенез и мутагенез, опосредованный ПЦР, который приводит к аминокислотным заменам. Инсерции или делеции необязательно могут находиться в диапазоне примерно от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замена, делеция или вставка включают менее 25 аминокислотных замен, менее 20 аминокислотных замен, менее 15 аминокислотных замен, менее 10 аминокислотных замен, менее 5 аминокислотных замен, менее 4 аминокислотных замен, менее 3 аминокислотных замен или менее 2 аминокислотных замен относительно исходной молекулы. В конкретном варианте осуществления замена представляет собой консервативную аминокислотную замену, произведенную в одном или более предсказанных заменимых аминокислотных остатках. Допустимые вариации можно определить путем систематического внесения аминокислотных вставок, делеций или замен в последовательности и тестирования полученных вариантов на активность, проявляемую исходными антителами.

[00319] Вставки аминокислотной последовательности включают амино- и/или карбоксиконцевые слияния длиной от одного остатка до полипептидов, содержащих несколько остатков, а также вставки внутри последовательности одного или более аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком.

[00320] В данном изобретении включены антитела, образованные консервативными аминокислотными заменами. При консервативной аминокислотной замене аминокислотный остаток заменяется аминокислотным остатком, содержащим боковую цепь с аналогичным зарядом. Как описано выше, в данной области определены семейства аминокислотных остатков, содержащих боковые цепи с аналогичными зарядами. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи

(например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Альтернативно, мутации могут быть введены случайным образом вдоль всей или части кодирующей последовательности, например, путем мутагенеза с насыщением, и полученные мутанты могут быть подвергнуты скринингу на биологическую активность для выявления мутантов, сохраняющих активность. После мутагенеза кодируемый белок может быть экспрессирован, а активность белка может быть определена консервативно (например, внутри аминокислотной группы с аналогичными свойствами и/или боковыми цепями) могут быть сделаны замены, чтобы сохранить или существенно не изменить характеристики.

[00321] Аминокислоты можно сгруппировать по сходству свойств их боковых цепей (см., например, Lehninger, *Biochemistry* 73-75 (2d ed. 1975)): (1) неполярные: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) незаряженные полярные: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) кислые: Asp (D), Glu (E) и (4) основные: Lys (K), Arg (R), His (H). Альтернативно встречающиеся в природе остатки можно разделить на группы на основе общих свойств боковой цепи: (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) кислые: Asp, Glu; (4) основные: His, Lys, Arg; (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[00322] Например, любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании правильной конформации антитела, также может быть заменен, например, другой аминокислотой, такой как аланин или серин, для улучшения окислительной стабильности молекулы и предотвращения аберрантного сшивания.

[00323] Вариации могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, таких как опосредованный олигонуклеотидами (сайт-направленный) мутагенез, аланиновое сканирование и ПЦР-мутагенез. Сайт-направленный мутагенез (см., например, Carter, 1986, *Biochem J.* 237:1-7 и Zoller *et al.*, 1982, *Nucl. Acids Res.* 10:6487-500), каскадный мутагенез (см., например, Wells *et al.*, 1985, *Gene* 34:315-23), или другие известные способы могут быть применены к клонированной ДНК для получения варианта ДНК антитела к MSLN.

[00324] Ковалентные модификации антител входят в объем данного изобретения. Ковалентные модификации включают реакцию целевых аминокислотных остатков антитела с органическим дериватирующим агентом, который способен реагировать с

выбранными боковыми цепями или N- или C-концевыми остатками антитела. Другие модификации включают дезамидирование глутаминильных и аспарагинильных остатков до соответствующих глутамиловых и аспартильных остатков соответственно, гидроксильное пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп лизина, модификации боковых цепей аргинина и гистидина (см., например, Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties* 79-86 (1983)), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[00325] Другие типы ковалентной модификации антитела, включенные в объем данного изобретения, включают изменение природного паттерна гликозилирования антитела или полипептида (см., например, Beck *et al.*, 2008, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 9:482-501 и Walsh, 2010, *Drug Discov. Today* 15:773-80), и связывание антитела с одним из множества небелковых полимеров, например, полиэтиленгликолем (ПЭГ), полипропиленгликолем или полиоксиалкиленами, как указано, например, в патенте США № 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 или 4,179,337.

[00326] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7, и легкую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. Такие варианты осуществления тяжелых/легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 70% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 75% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 80% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 85% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую

цепь, имеющую более чем 90% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую более чем 95% гомологии или идентичности с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7, при этом CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) идентичны CDR в тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:7. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 70% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 75% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 80% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 85% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 90% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую более чем 95% гомологии или идентичности с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит легкую цепь, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8, при этом CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) идентичны CDR в легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит любую гомологичную легкую цепь и любую гомологичную тяжелую цепь, как предложено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00327] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с переменной областью легкой цепи, указанной SEQ ID NO:23. Такие варианты осуществления переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 80 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, причем CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) идентичны CDR в переменной области тяжелой цепи, указанной в SEQ ID

NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 80 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит переменную область легкой цепи, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с переменной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23, причем CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) идентичны CDR в переменной области легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную переменную область легкой цепи и любую гомологичную переменную область тяжелой цепи, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00328] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит области CDR тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267 или области CDR тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности,

которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC) № доступа: РТА-11267.

[00329] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данному документу содержит области CDR тяжелой и легкой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) антитела, обозначенного Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267, или области CDR тяжелой и легкой цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного как Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267.

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизованную переменную область тяжелой цепи и гуманизованную переменную область легкой цепи, при этом:

(а) переменная область тяжелой цепи содержит CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267;

(b) переменная область легкой цепи содержит CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267.

[00331] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизованную переменную область тяжелой цепи и гуманизованную переменную область легкой цепи, при этом:

(а) переменная область тяжелой цепи состоит из CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), содержащих аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в

Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267;

(b) варьируемая область легкой цепи состоит из CDR (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), содержащих аминокислотные последовательности CDR варьируемой области легкой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267.

[00332] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит варьируемые области тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267 или варьируемые области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям варьируемых областей тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит варьируемые области тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267, или варьируемые области тяжелой и легкой цепей, состоящие из аминокислотных последовательностей, гомологичных аминокислотным последовательностям варьируемых областей тяжелой и легкой цепей Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению. В качестве константной области антитела по изобретению может быть выбран любой подкласс константной области. В одном варианте осуществления можно использовать константную область IgG1 человека в качестве константной области тяжелой цепи и константную область каппа-цепи Ig человека в качестве константной области легкой цепи.

[00333] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит тяжелые и легкие цепи антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC) под номером доступа: РТА-11267, или тяжелые и легкие цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям тяжелой и легкой цепей Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4,

представленное в данном документе, содержит тяжелые и легкие цепи антитела, обозначенного как Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267, или тяжелые и легкие цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям тяжелой и легкой цепей Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению.

[00334] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом:

(а) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности переменной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267; и

(b) переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности переменной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267.

[00335] В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью переменной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267, и переменную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью переменной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур под номером доступа (АТСС): РТА-11267. Такие варианты осуществления переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления, переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности

вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, На 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого

гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную вариабельную область легкой цепи и любую гомологичную вариабельную область тяжелой цепи, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00336] В других вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, при этом:

(a) тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267; и

(b) легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267.

[00337] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267 и легкую цепь, обладающую определенной гомологией или идентичностью с аминокислотной последовательностью легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типов культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. Такие варианты тяжелых цепей и легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого

гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления легкая цепь может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержат любую гомологичную легкую цепь и любую гомологичную тяжелую цепь, как предусмотрено в этом абзаце, в любой комбинации или перестановке.

[00338] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, связываются со специфическим эпитопом в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с доменом VC1 191P4D12. В

документе, связываются с аминокислотными остатками со 111-го по 120-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 121-го по 130-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 131-го по 140-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 141-го по 147-й в 191P4D12. Связывающие эпитопы определенных вариантов осуществления антител или их антигенсвязывающих фрагментов, предложенные в данном документе, были определены и описаны в WO 2012/047724, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[00339] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для вариантов 191P4D12, наблюдаемых у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека при раке. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые могут связывать, интернализировать, нарушать или модулировать биологическую функцию вариантов 191P4D12 или 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, что может нарушить взаимодействие между 191P4D12 с лигандами, субстратами и партнерами по связыванию.

[00340] Сконструированные антитела, представленные в данном документе, включают те, в которых были произведены модификации каркасных остатков в пределах VH и/или VL (например, для улучшения свойств антитела). Обычно такие модификации каркаса делают для снижения иммуногенности антитела. Например, один из подходов заключается в «обратной мутации» одного или более остатков каркаса в соответствующую последовательность зародышевой линии. Более конкретно, антитело, подвергшееся

соматической мутации, может содержать остатки каркаса, которые отличаются от последовательности зародышевой линии, из которой получено антитело. Такие остатки могут быть идентифицированы путем сравнения последовательностей каркаса антитела с последовательностями зародышевой линии, из которых получено антитело. Чтобы вернуть последовательности каркасной области к их конфигурации зародышевой линии, соматические мутации могут быть «обратно мутированы» в последовательность зародышевой линии, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза или мутагенеза, опосредованного ПЦР (например, «обратной мутации» от лейцина к метионину). Такие «обратномутированные» антитела также должны быть охвачены изобретением.

[00341] Другой тип модификации каркаса включает мутацию одного или более остатков в каркасном участке или даже в одном или более участках CDR для удаления Т-клеточных эпитопов, чтобы тем самым снизить потенциальную иммуногенность антитела. Этот подход также называется «деиммунизацией» и более подробно описан в публикации патента США № 2003/0153043 от Carr et al.

[00342] В дополнение или в качестве альтернативы модификациям, сделанным в пределах каркаса или областей CDR, антитела по изобретению могут быть сконструированы так, чтобы включать модификации в области Fc, как правило, для изменения одного или более функциональных свойств антитела, таких как время полужизни в сыворотке, фиксация комплемента, связывание с рецептором Fc и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, может быть химически модифицировано (например, к антителу может быть присоединена одна или более химических частей) или может быть модифицировано для изменения его гликозилирования, опять же для изменения одного или более функциональных свойств антитела. Каждый из этих вариантов осуществления более подробно описан ниже.

[00343] В одном варианте осуществления шарнирная область CH1 модифицирована таким образом, что количество цистеиновых остатков в шарнирной области изменено, например, увеличено или уменьшено. Этот подход дополнительно описан в патенте США № 5677425 от Vodmer et al. Количество остатков цистеина в шарнирной области CH1 изменяется, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для увеличения или уменьшения стабильности антитела к 191P4D12.

[00344] В другом варианте осуществления шарнирная область Fc антитела мутирована для уменьшения биологического периода полужизни антитела к 191P4D12. Более конкретно, одна или более аминокислотных мутаций вводятся в область интерфейса домена

СН2-СН3 фрагмента Fc-шарнира, так что антитело нарушает связывание стафилококкового белка А (SpA) по сравнению со связыванием SpA нативного Fc-шарнирного домена. Этот подход более подробно описан в патенте США № 6165745 от Ward et al.

[00345] В другом варианте осуществления антитело к 191P4D12 модифицируют для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны различные подходы. Например, мутации можно вводить, как описано в патенте США № 6277375 от Ward. В качестве альтернативы, для увеличения биологического периода полужизни антитело может быть изменено в области СН1 или СL, чтобы содержать эпитоп, связывающий рецептор спасения, взятый из двух петель домена СН2 Fc-области IgG, как описано в патентах США № 5 869 046 и 6 121 022 от Presta et al.

[00346] В еще одних других вариантах осуществления Fc-область изменяется путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции (функций) антитела. Например, одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков, могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что антитело имеет измененную аффинность к эффекторному лиганду, но сохраняет антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменена, может представлять собой, например, Fc-рецептор или С1-компонент комплемента. Этот подход более подробно описан в патенте США № 5,624,821 и 5,648,260, оба от Winter et al.

[00347] Реактивность анти-191P4D12-антител с родственными белку 191P4D12 можно установить с помощью ряда хорошо известных способов, включая вестерн-блоттинг, иммунопреципитацию, ИФА и FACS-анализы с использованием, при необходимости, родственных 191P4D12 белков, 191P4D12-экспрессирующих клеток или их экстрактов. Антитело 191P4D12 или его фрагмент можно пометить детектируемым маркером или конъюгировать со второй молекулой. Подходящие детектируемые маркеры включают, но не ограничиваются ими, радиоизотоп, флуоресцентное соединение, биоломинесцентное соединение, хемилуминесцентное соединение, хелатор металла или фермент. Кроме того, биспецифические антитела, специфичные к двум или более эпитопам 191P4D12, получают с использованием способов, обычно известных в данной области. Гомодимерные антитела также могут быть получены методами перекрестного связывания, известными в данной области (например, Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560-2565).

[00348] В еще одном конкретном варианте осуществления антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, представляет собой антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1. Тяжелая цепь Ha22-2(2,4)6.1

состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20-го остатка E до 466-го остатка K SEQ ID NO:7, а легкая цепь Ha22-2(2,4)6.1 состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23-го остатка D до 236-го остатка C последовательности SEQ ID NO:8.

[00349] Гибридома, продуцирующая антитело, обозначенное Ha22-2(2,4)6.1, была отправлена (через Federal Express) в Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108, 18 августа 2010 г., и ей присвоен номер доступа PTA-11267.

[00350] Дополнительные варианты осуществления антитела к нектину-4 описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

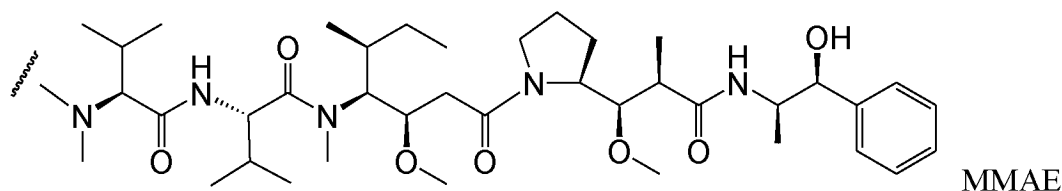
5.3.2 Цитотоксические агенты (единицы лекарственного средства)

[00351] Поскольку ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, в описании дополнительно предлагаются различные варианты осуществления цитотоксического агента как части ADC для применения в способах. В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5,2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой агент, разрушающий тубулин. В одном варианте осуществления цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления агент, разрушающий тубулин, выбран из группы, состоящей из доластатина, ауристатина, гемиастерлина, алкалоида барвинка, майтансиноида, эрибулина, колхицина, флокабулина, фомопсина, эпотилона, криптофицина и таксана. В одном конкретном варианте осуществления агент, разрушающий тубулин, представляет собой ауристин. В другом конкретном варианте осуществления ауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE), монометилауристин F (MMAF), AFP или ауристин T. В еще одном конкретном варианте осуществления ауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE).

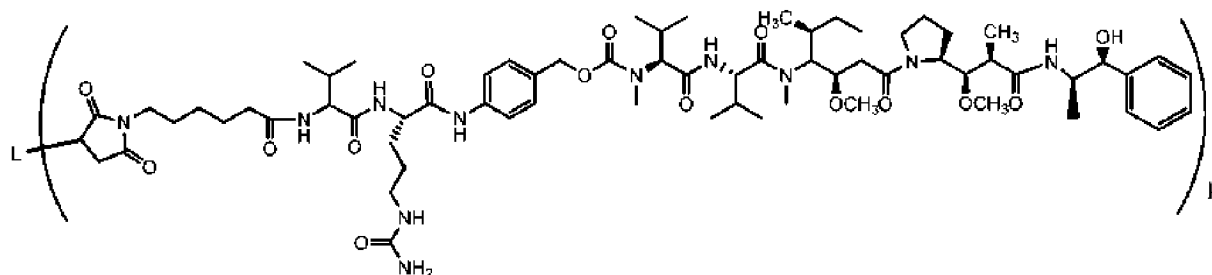
[00352] В различных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, включает, состоит из или представляет собой любой агент, выбранный из цитотоксических агентов, описанных в патенте США. № 8,637,642 и международной заявке № PCT/US2019/056214

(публикация № WO2020/117373), обе из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00353] В некоторых вариантах осуществления ауристин представляет собой MMAE (где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к линкеру конъюгата антитело-лекарственное средство).



[00354] В некоторых вариантах осуществления типичный вариант осуществления, включающий MMAE и линкерный компонент (описанный далее в данном документе), имеет следующую структуру (где L представляет собой антитело (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а р находится в диапазоне от 1 до 12):



[00355] В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 6. В некоторых вариантах

осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, р составляет около 20.

[00356] Как правило, единицы лекарственных средств на основе пептидов могут быть получены путем образования пептидной связи между двумя или более аминокислотами и/или пептидными фрагментами. Такие пептидные связи могут быть получены, например, методом жидкофазного синтеза (см. E. Schröder and K. Lübke, “The Peptides”, volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press) хорошо известным в области химии пептидов. Единицы лекарственного средства на основе ауристатиона/доластатиона могут быть получены в соответствии со способами: US 5635483; US 5780588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863 и Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784.

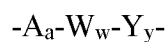
[00357] Дополнительные варианты осуществления цитотоксического агента описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.3.3 Линкеры

[00358] Как правило, конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат линкерную единицу между единицей лекарственного средства (например, MMAE) и единицей

антитела (например, антителом к 191P4D12 или его антигенсвязывающим фрагментом). В некоторых вариантах осуществления линкер расщепляется во внутриклеточных условиях, так что расщепление линкера высвобождает единицу лекарственного средства из антитела во внутриклеточной среде. В еще одних других вариантах осуществления линкерная единица не расщепляется, и лекарственное средство высвобождается, например, при деградации антитела. В некоторых вариантах осуществления линкер расщепляется расщепляющим агентом, присутствующим во внутриклеточной среде (например, в лизосоме, эндосоме или кавеоле). Линкер может быть, например, пептидным линкером, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или ферментом протеазы, включая, но не ограничиваясь этим, лизосомальную или эндосомальную протеазу. Например, можно использовать пептидный линкер, расщепляемый тиол-зависимой протеазой катепсином-В, которая в высокой степени экспрессируется в раковой ткани (например, линкер Phe-Leu или Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:15)). В некоторых вариантах осуществления длина пептидного линкера составляет по меньшей мере две аминокислоты или по меньшей мере три аминокислоты. В других вариантах осуществления расщепляемый линкер является рН-чувствительным, т.е. чувствительным к гидролизу при определенных значениях рН. Как правило, рН-чувствительный линкер гидролизуется в кислых условиях. Например, можно использовать кислотолабильный линкер, который гидролизуется в лизосоме (например, гидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, цис-аконитамид, ортоэфир, ацеталь, кеталь и т.п.). *В еще одних других вариантах осуществления линкер расщепляется в восстанавливающих условиях (например, дисульфидный линкер).* В данной области известны различные дисульфидные линкеры, в том числе, например, те, которые могут быть образованы с использованием SATA (N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат), SPDP (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат), SPDB (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)бутират) и SMPT (N-сукцинимидил-оксикарбонил-альфа-метил-альфа-(2-пиридилдитио)толуол), SPDB и SMPT.

[00359] «Линкерная единица» (LU) представляет собой бифункциональное соединение, которое можно использовать для связывания единицы лекарственного средства и единицы антитела с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица имеет формулу:



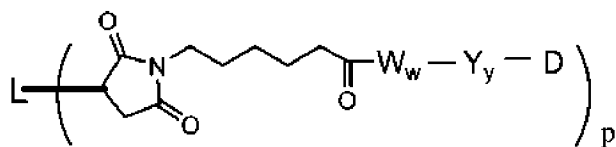
где: -A- представляет собой растягиваемую единицу,

а равняется 0 или 1,

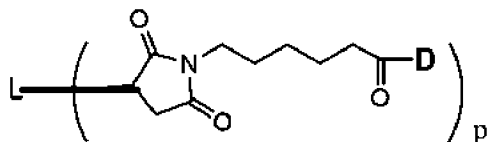
каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12, -Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер, и у равняется 0, 1 или 2.

[00360] В некоторых вариантах осуществления a равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления, когда w равно 1-12, у равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равно 2-12, а у равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равно 1, а w и у равно 0. Линкер и каждый из удлиняющий элемент, аминокислотный элемент и спейсерный элемент были описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), обе из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

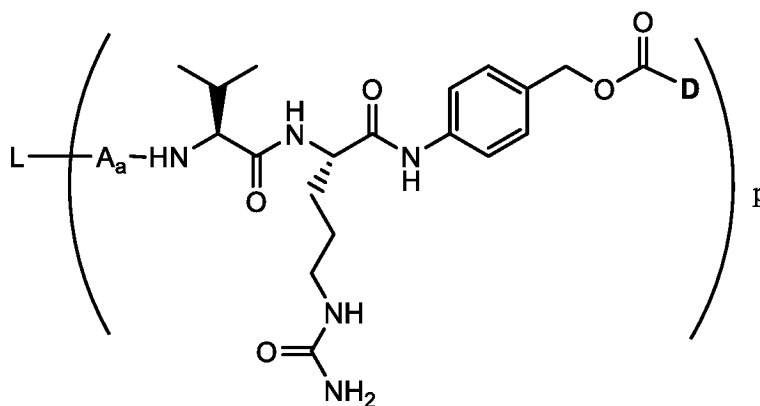
[00361] Варианты осуществления конъюгатов антитело-лекарственное средство могут включать:

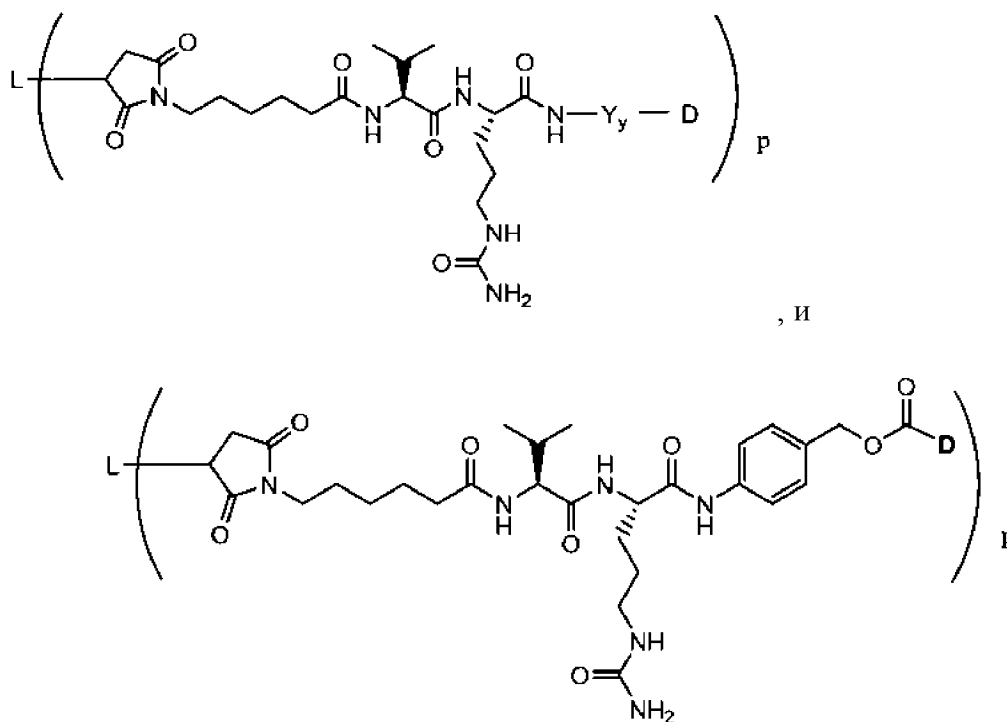


где w и у равняются 0, 1 или 2, и,



где w и у равняются 0,





5.3.4 Нагрузка лекарственным средством

[00362] Нагрузка лекарственным средством представлена буквой *p* и представляет собой среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в молекуле. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 единиц лекарственного средства (*D*) на антитело. Представленные в данном документе ADC включают наборы антител или антигенсвязывающих фрагментов, конъюгированных с рядом единиц лекарственного средства, например, 1-20. Среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в препаратах ADC из реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектропия и анализ ELISA. Также можно определить количественное распределение ADC с точки зрения *p*. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных ADC, где *p* представляет собой определенное значение от ADC с другими лекарственными нагрузками, могут быть достигнуты с помощью таких средств, как электрофорез.

[00363] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-20. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-18. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-15. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в

документе, составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 20.

[00367] В определенных вариантах осуществления во время реакции конъюгации с антителом конъюгируется меньше теоретического максимума единиц лекарственного средства. Антитело может содержать, например, остатки лизина, которые не реагируют с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом. Как правило, антитела не содержат много свободных и реакционноспособных тиоловых групп цистеина, которые могут быть связаны с единицей лекарственного средства; действительно, большинство тиоловых остатков цистеина в антителах существуют в виде дисульфидных мостиков. В определенных вариантах осуществления антитело можно

восстанавливать восстанавливающим агентом, таким как дитиотреитол (ДТТ) или трикарбонилэтилфосфин (ТСЕР), в условиях частичного или полного восстановления с образованием реакционноспособных тиоловых групп цистеина. В определенных вариантах осуществления антитело подвергают денатурации для выявления реакционноспособных нуклеофильных групп, таких как лизин или цистеин. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток лизина на единице антитела. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток цистеина на единице антитела.

[00368] В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в шарнирной области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в Fc-области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в константной области (например, CH1, CH2 или CH3 тяжелой цепи или CH1 легкой цепи) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

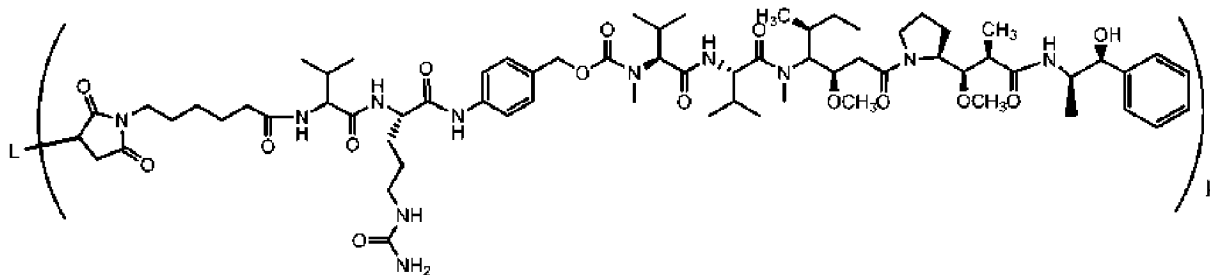
[00369] Нагрузку (соотношение лекарственное средство/антитело) ADC можно контролировать различными способами, например, путем: (i) ограничения молярного избытка промежуточного соединения лекарственное средство-линкер или линкерного реагента по отношению к антителу, (ii) ограничения времени или температуры реакции конъюгации, (iii) частичные или ограничивающие восстановительные условия для модификации тиола цистеина, (iv) конструирование с помощью рекомбинантных методов

аминокислотной последовательности антитела таким образом, чтобы количество и положение остатков цистеина изменялось для контроля количества и/или положения соединения линкер-лекарственное средство (такие как thioMab или thioFab, полученные, как описано в данном документе и в WO2006/034488 (полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки)).

[00370] Следует понимать, что если более чем одна нуклеофильная группа реагирует с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом, за которым следует реагент единицы лекарственного средства, то полученный продукт представляет собой смесь соединений ADC с распределением одной или более единиц лекарственного средства, присоединенных к единице антитела. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело можно рассчитать из смеси с помощью двойного анализа антител ELISA, который специфичен для антитела и специфичен для лекарственного средства. Отдельные молекулы ADC можно идентифицировать в смеси с помощью масс-спектропии и разделить с помощью ВЭЖХ, например, хроматографии гидрофобного взаимодействия (см., например, Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004). В определенных вариантах осуществления гомогенный ADC с одним значением загрузки может быть выделен из смеси конъюгации с помощью электрофореза или хроматографии.

[00371] Способы получения, скрининга и характеристики конъюгатов антитело-лекарственное средство известны специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 8637642, который полностью включен в данное описание в качестве ссылки.

[00372] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство для способов, предложенных в данном документе, представляет собой AGS-22M6E, который получают в соответствии со способами, описанными в патенте США № 8637642, и имеет следующую формулу:



где L представляет собой Na22-2(2,4)6.1, а р имеет значение 1-20.

[00373] В некоторых вариантах осуществления р находится в диапазоне 1-20, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления р находится в диапазоне 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В других вариантах осуществления р составляет около 1. В других вариантах осуществления р составляет около 2. В других вариантах осуществления р составляет около 3. В других вариантах осуществления р составляет около 4. В других вариантах осуществления р составляет около 5. В других вариантах осуществления р составляет около 6. В других вариантах осуществления р составляет около 7. В других вариантах осуществления р составляет около 8. В других вариантах осуществления р составляет около 9. В других вариантах осуществления р составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,1. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,2. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,3. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,4. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,5. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,6. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,7. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 3,9. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,0. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,1. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,2. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,3. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,4. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,5. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,6. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,7. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,8. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 4,9. В некоторых вариантах осуществления р составляет около 5,0.

[00374] В некоторых вариантах осуществления ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин. Энфортумаб ведотин представляет собой ADC, состоящий из полностью человеческого антитела к

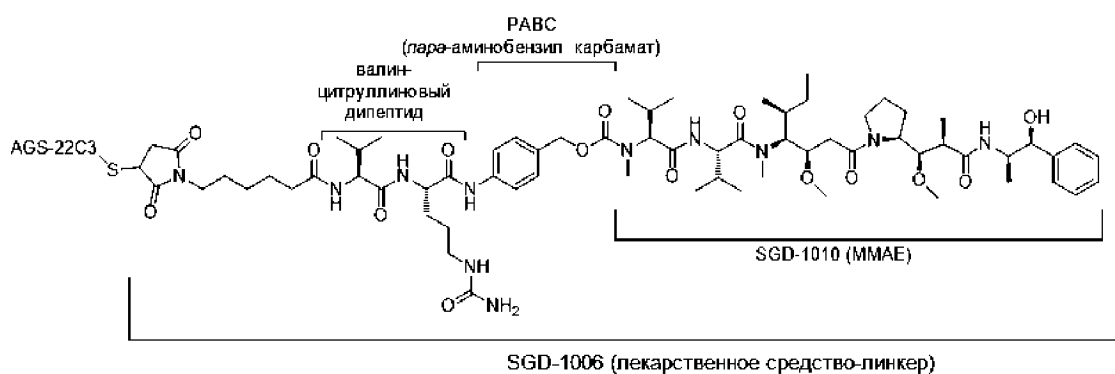
иммуноглобулину G1 каппа (IgG1_κ), конъюгированного с агентом, разрушающим микротрубочки (ММАЕ), через расщепляемый протеазой линкер (Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]. Энфортумаб ведотин индуцирует противоопухолевую активность путем связывания с белком 191P4D12 на клеточной поверхности, что приводит к интернализации комплекса ADC-191P4D12, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где высвобождается ММАЕ посредством протеолитического расщепления линкера. Внутриклеточное высвобождение ММАЕ впоследствии нарушает полимеризацию тубулина, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G2/M и апоптотической гибели клеток (Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

[00375] Как описано выше и в патенте США № 8637642, AGS-22M6E представляет собой ADC, полученный из клеточной линии мышинной гибридомы. Энфортумаб ведотин представляет собой полученный из клеточной линии яичника китайского хомяка (CHO) эквивалент AGS-22M6E ADC и является образцовым продуктом, используемым для лечения человека. Энфортумаб ведотин имеет ту же аминокислотную последовательность, линкер и цитотоксический препарат, что и AGS-22M6E. Сопоставимость между энфортумабом ведотином и AGS-22M6E была подтверждена обширными аналитическими и биологическими исследованиями, такими как аффинность связывания с 191P4D12, цитотоксичность *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*.

[00376] В одном варианте осуществления ADC, предложенный в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин, также известный как EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E. Энфортумаб ведотин содержит антитело к 191P4D12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 20 по 466 аминокислотный остаток SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 23 по 236 аминокислотный остаток SEQ ID NO: 8.

[00377] Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат нектин-4 антитело-лекарственное средство (ADC), состоящий из полностью человеческого моноклонального антитела IgG1 каппа к нектину-4 (AGS-22C3), конъюгированного с низкомолекулярным агентом, разрушающим микротрубочки, монометилауристатином E (ММАЕ) через расщепляемый протеазой малеимидокапроилвалин-цитруллиновый (vc) линкер (SGD-1006). Конъюгация происходит на остатках цистеина, которые составляют межцепочечные дисульфидные связи антитела, с получением продукта с соотношением лекарственного средства и антитела, равного приблизительно 3,8:1. Молекулярная масса составляет около 152 кДа.

[00378] Энфортумаб ведотин имеет следующую структурную формулу:



[00379] Приблизительно 4 молекулы MMAE присоединены к каждой молекуле антитела. Энфортумаб ведотин производится путем химической конъюгации антитела и низкомолекулярных компонентов. Антитело продуцируется клетками млекопитающих (яичники китайского хомяка), а низкомолекулярные компоненты производятся путем химического синтеза.

[00380] Энфортумаб ведотин для инъекций выпускается в виде стерильного, не содержащего консервантов лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета в однодозовых флаконах для внутривенного введения. Энфортумаб ведотин поставляется в виде 20 мг во флаконе и 30 мг во флаконе и требует восстановления стерильной водой для инъекций, USP, (2,3 мл и 3,3 мл соответственно), в результате чего получается раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета с конечной концентрацией 10 мг/мл. После восстановления каждый флакон позволяет вывести 2 мл (20 мг) и 3 мл (30 мг). Каждый мл восстановленного раствора содержит 10 мг энфортумаб ведотина, гистидин (1,4 мг), моногидрат гидрохлорида гистидина (2,31 мг), полисорбат 20 (0,2 мг) и дигидрат трегалозы (55 мг) с рН 6,0.

5.4 Фармацевтические композиции

[00381] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC, используемый в способах, содержится в «фармацевтических композициях». Такие фармацевтические композиции включают представленный в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В определенных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство предоставляется в комбинации с одним или более дополнительными агентами или отдельно от них. Также предложена композиция, содержащая один или более таких дополнительных агентов и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство и

дополнительный(е) агент(ы) присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции можно использовать в соответствии со способами и применениями, предложенными в данном документе. Таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить субъекту *ex vivo* или *in vivo* для применения способов лечения и применения, предложенных в данном документе. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; иллюстративные пути введения изложены в данном документе.

[00382] В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции конъюгатов антитело-лекарственное средство, которые модулируют рак или опухоль.

[00383] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, фармацевтические композиции, содержащие ADC, могут дополнительно содержать другие терапевтически активные агенты или соединения, раскрытые в данном документе или известные специалисту в данной области, которые можно использовать для лечения или профилактики различных заболеваний и нарушений, как указано в данном документе (например, рак). Как указано выше, дополнительные терапевтически активные агенты или соединения могут присутствовать в отдельной(ых) фармацевтической(ых) композиции(ях).

[00384] Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из конъюгатов антитело-лекарственное средство, предложенных в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых составных агентов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных агентов, описанных в данном документе.

[00385] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00386] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство в представленной в данном документе фармацевтической композиции выбирают из конъюгатов антитело-лекарственное средство, описанных в разделе 5.3 выше.

осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 25 мМ.

[00392] В некоторых вариантах осуществления концентрация TWEEN-20, используемая в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне 0,001-0,1% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0025-0,075% (об./об.). В одном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,005-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,025% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,01-0,03% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,01% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,015% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,016% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,017% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,018% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,019% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,02% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,021% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,022% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,023% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,024% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,025% (об./об.).

[00393] В одном варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы, используемого в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 1% до 20% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 2% до 15% (мас./об.). В одном варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 3% до 10% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4% до 9% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы находится в диапазоне от 4% до 8% (мас./об.). В другом

мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 145 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 146 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 152 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 153 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 154 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 155 мМ.

[00397] В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе фармацевтическая композиция содержит HCl. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту.

[00398] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе

[00399] имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,7 до 6,3. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,7. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,8. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,9. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,0. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3.

[00400] В некоторых вариантах осуществления рН измеряют при комнатной температуре. В других вариантах осуществления

[00401] рН измеряют при от 15°C до 27°C. В еще одних других вариантах осуществления рН измеряют при 4°C. В еще одних других вариантах осуществления рН измеряют при 25°C.

вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,7 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,8 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,9 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,0 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3 при температуре от 15°C до 27°C.

[00406] В некоторых конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20 и по меньшей мере один из около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы или около 5% (масс./об.) сахарозы. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит HCl или янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00407] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00408] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых

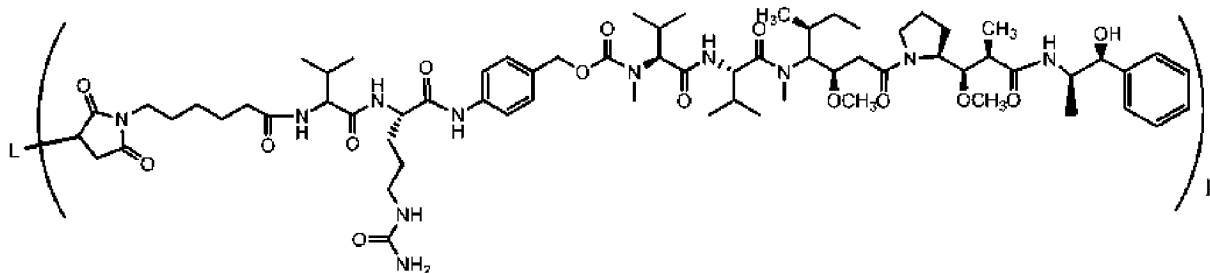
вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00409] В других конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00410] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00411] В конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:

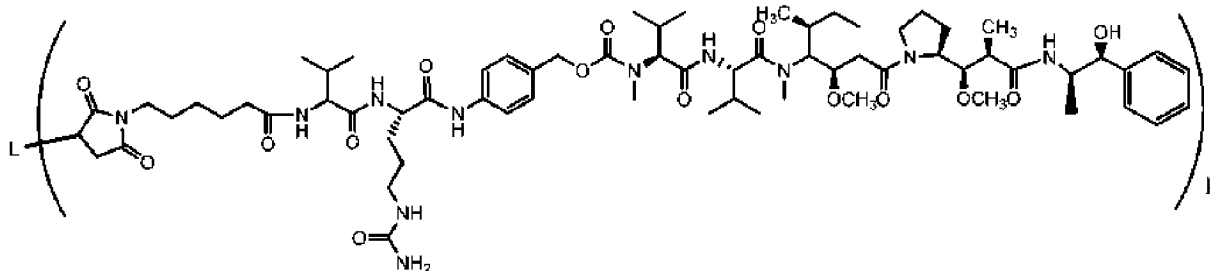


где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы и HCl, при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, и при этом рН составляет около 6,0 при 25°C.

[00412] В другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:



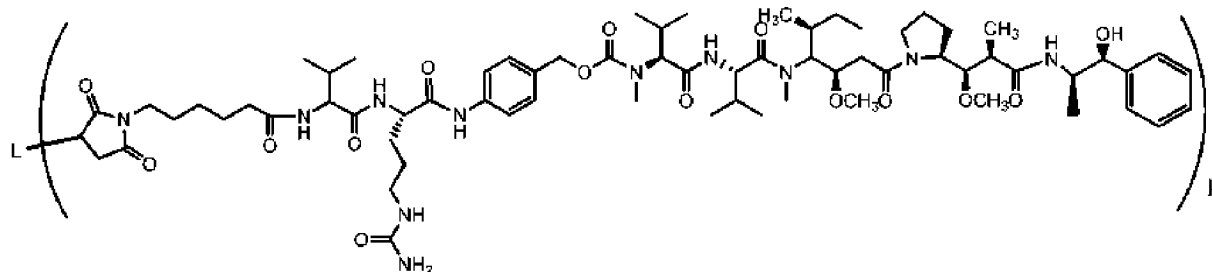
где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и янтарную кислоту,

при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, а pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00413] В еще одном другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

(a) конъюгат антитело-лекарственное средство, имеющий следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равняется 1-10; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащий около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,0% (масс./об.) сахарозы и HCl,

при этом концентрация конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 10 мг/мл, а pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00414] Хотя предоставлены определенные числа (и их числовые диапазоны), следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления также предполагаются значения в пределах, например, 2%, 5%, 10%, 15% или 20% от указанных чисел (или числовых диапазонов).

[00415] Первичный растворитель в носителе может быть водным или неводным по своей природе. Кроме того, носитель может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости, стерильности или стабильности фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный буфер. В других вариантах осуществления носитель включает, например, хлорид натрия и/или цитрат натрия.

[00416] Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут

содержать другие фармацевтически приемлемые лекарственные средства для модификации или поддержания скорости высвобождения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или дополнительный агент, как описано в данном документе. Такие составные агенты включают вещества, известные специалистам в области приготовления составов с замедленным высвобождением. Для дополнительной ссылки, относящейся к фармацевтически и физиологически приемлемым составным агентам, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); and Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.). Дополнительные фармацевтические композиции, подходящие для введения, известны в данной области и применимы в способах и композициях, представленных в данном документе.

[00417] В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция находится в жидкой форме. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция является лиофилизированной.

[00418] Фармацевтическая композиция может быть составлена так, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. Таким образом, фармацевтические композиции содержат эксципиенты, подходящие для введения путями, включая парентеральный (например, подкожный (пк), внутривенный, внутримышечный или внутрибрюшинный), внутрикожный, пероральный (например, проглатывание), ингаляционный, внутривлагалищный, внутримозговой и трансдермальный (местный). Другие иллюстративные способы введения изложены в данном документе.

[00419] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, раскрытых в данном документе или известных специалистам в данной области техники. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), и их подходящие

смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Пролонгированное всасывание некоторых инъекционных препаратов может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание (например, моностеарата алюминия или желатина).

[00420] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, используемое в данном документе, включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интратермальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

[00421] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами, известными специалистам в области фармацевтики (см., например, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, выше).

[00422] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, помимо прочего, водные носители, смешиваемые с водой носители, неводные носители, антимикробные агенты или консерванты, препятствующие росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразователи, связывающие или хелатирующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, агенты, регулирующие pH, и инертные газы.

[00423] В одном варианте осуществления подходящие водные носители включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, физиологический раствор или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS), хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера,

изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и лактат Рингера. Неводные носители включают, но не ограничиваются ими, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированные соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмового масла. Смешиваемые с водой носители включают, но не ограничиваются ими, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00424] В одном варианте осуществления подходящие antimicrobные агенты или консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенолы, крезолы, ртутные соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-*p*-гидроксибензоаты, тимеросал, хлорид бензалкония (например, хлорид бензетония), метил- и пропил-парабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но не ограничиваются ими, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются те, которые описаны в данном документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но не ограничиваются ими, прокаина гидрохлорид. Подходящими суспендирующими и диспергирующими агентами являются описанные в данном документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгаторы включают описанные в данном документе агенты, в том числе монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 и олеат триэтаноламина. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие агенты включают ЭДТА, но не ограничиваются им. Подходящие агенты для регулирования pH включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают, но не ограничиваются ими, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин и сульфобутиловый эфир 7- β -циклодекстрин (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

[00425] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть предназначены для однократного или многократного введения. Однократные составы упакованы в ампулу, флакон или шприц.

Многодозовые парентеральные составы могут содержать антимикробный агент в бактериостатической или фунгистатической концентрации. Все парентеральные составы должны быть стерильными, как это известно и практикуется в данной области.

[00426] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, в том числе лиофилизированных порошков и таблеток для подкожных инъекций, которые перед применением необходимо восстанавливать носителем. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих восстановлению носителем перед применением. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к применению стерильных эмульсий.

[00427] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, пролонгированным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

[00428] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В данном документе приведены примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[00429] Фармацевтические композиции могут также содержать эксципиенты для защиты композиции от быстрой деградации или выведения из организма, такие как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, липосомы, гидрогели, пролекарства и микрокапсулированные системы доставки. Например, может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилстеарат отдельно или в комбинации с воском. Пролонгированное всасывание инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами,

хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

[00430] Предложенная в данном документе фармацевтическая композиция может храниться при -80°C , 4°C , 25°C или 37°C .

[00431] Лиофилизированную композицию можно приготовить путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической композиции, предложенной в данном документе. В конкретном варианте осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированную фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы представляют собой лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

[00432] В некоторых вариантах осуществления приготовление лиофилизированного состава, представленного в данном документе, включает дозирование приготовленного нерасфасованного раствора для лиофилизации, асептическую фильтрацию, заполнение флаконов, замораживание флаконов в камере сублимационной сушки с последующей лиофилизацией, укупориванием и запаковыванием.

[00433] При приготовлении лиофилизированного состава можно использовать лиофилизатор. Например, можно использовать пилотную установку VirTis Genesis Model EL. Установка включает камеру с тремя рабочими полками (общая полезная площадь полок около 0,4 квадратных метра), внешний конденсатор и систему механической вакуумной откачки. Каскадное механическое охлаждение позволяет охлаждать полки до -70°C или ниже, а внешний конденсатор до -90°C или ниже. Температура полки и давление в камере автоматически контролировались до $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и ± 2 микрона (миллиторр) соответственно. Установка была оборудована емкостным манометром-вакуумметром, вакуумметром Пирани, датчиком давления (для измерения от 0 до 1 атмосферы) и датчиком относительной влажности.

[00434] Лиофилизированный порошок можно приготовить путем растворения конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в данном документе, или его фармацевтически приемлемого производного в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный порошок является стерильным. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, позволяет получить желаемый состав. В одном варианте осуществления полученный раствор распределяют по флаконам для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну или более доз

конъюгата антитело-лекарственное средство. Лиофилизированный порошок можно хранить в соответствующих условиях, например, при температуре от около 4 °С до комнатной температуры.

[00435] Восстановление этого лиофилизированного порошка водой для инъекций обеспечивает состав для парентерального введения. Для восстановления лиофилизированный порошок добавляют к стерильной воде или другому подходящему вспомогательному веществу. Такое количество может быть определено опытным путем и скорректировано в соответствии с конкретными потребностями.

[00436] Типичная процедура восстановления проиллюстрирована следующим образом: (1) надеть шприц на 5 мл или 3 мл с иглой калибра 18 или 20 и заполнить шприц водой категории «вода для инъекций» (WFI); (2) отмерить соответствующее количество воды для инъекций, используя шкалу шприца, убедившись, что в шприце нет пузырьков воздуха; (3) вставить иглу через резиновую пробку; (4) выдавить все содержимое шприца в контейнер по стенке флакона, вынуть шприц и иглу и положить в контейнер для острых предметов; (4) постоянно взбалтывать флакон, чтобы тщательно растворить все содержимое флакона до полного восстановления (например, около 20-40 секунд) и свести к минимуму чрезмерное перемешивание белкового раствора, которое может привести к пенообразованию.

[00437] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, поставляется в виде сухого стерилизованного лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере и может быть восстановлена, например, водой или физиологическим раствором до соответствующей концентрации для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство поставляется в виде сухого стерильного лиофилизированного порошка в герметично закрытом контейнере в стандартной дозе, равной по меньшей мере 0,1 мг, по меньшей мере 0,5 мг, по меньшей мере 1 мг, по меньшей мере 2 мг, по меньшей мере 3 мг, по меньшей мере 5 мг, по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг или по меньшей мере 100 мг. Лиофилизированный конъюгат антитело-лекарственное средство можно хранить при температуре от 2 до 8°С в исходном контейнере, и конъюгат антитело-лекарственное средство можно вводить в течение 12 часов, например, в течение 6 часов, в течение 5 часов, в течение 3 часов или в

течение 1 часа после восстановления. В альтернативном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению, поставляется в жидкой форме в герметично закрытом контейнере с указанием количества и концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство. В определенных вариантах осуществления жидкая форма конъюгата антитело-лекарственное средство поставляется в герметично закрытом контейнере в концентрации, равной по меньшей мере 0,1 мг/мл, по меньшей мере 0,5 мг/мл, по меньшей мере 1 мг/мл, по меньшей мере 5 мг/мл, по меньшей мере 10 мг/мл, по меньшей мере 15 мг/мл, по меньшей мере 25 мг/мл, по меньшей мере 30 мг/мл, по меньшей мере 40 мг/мл, по меньшей мере 50 мг/мл, по меньшей мере 60 мг/мл, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл или по меньшей мере 100 мг/мл.

[00438] Дополнительные варианты осуществления таких фармацевтических композиций описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.5 Способы комбинированной терапии

[00439] Способ ингибирования роста опухолевых клеток с использованием фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в сочетании с химиотерапией или облучением или с тем и другим включает введение фармацевтической композиции по данному изобретению до, во время или после начала химиотерапии или лучевой терапии, а также любой их комбинации (т.е. до и во время, до и после, во время и после или до, во время и после начала химиотерапии и/или лучевой терапии). В зависимости от протокола лечения и конкретных потребностей пациента метод выполняется таким образом, чтобы обеспечить наиболее эффективное лечение и, в конечном итоге, продлить жизнь пациента. Дополнительные варианты осуществления такой комбинированной терапии описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.6 Дозы для ингибиторов иммунных контрольных точек

[00440] В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора контрольной точки для различных представленных в данном документе способов можно определить стандартными клиническими методами.

[00441] Доза ингибитора контрольной точки приводит к титру в сыворотке, равному от около 0,1 мкг/мл до около 450 мкг/мл, а в некоторых вариантах осуществления можно

вводить по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,2 мкг/мл, по меньшей мере 0,4 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 0,6 мкг/мл, по меньшей мере 0,8 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, такой как, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 125 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 200 мкг/мл, по меньшей мере 250 мкг/мл, по меньшей мере 300 мкг/мл, по меньшей мере 350 мкг/мл, по меньшей мере 400 мкг/мл или по меньшей мере 450 мкг/мл человеку для профилактики и/или лечения рака. Следует понимать, что точная доза используемого ингибитора контрольной точки также будет зависеть от пути введения и серьезности рака у субъекта и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[00442] В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора контрольной точки (например, ингибитора PD-1 или ингибитора PD-L1), вводимого пациенту, обычно составляет от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/кг до около 75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от 1 мг/кг до 20 мг/кг массы тела субъекта, например, от 1 мг/кг до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6,5 мг/кг

массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 9,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 10,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 15,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 20,0 мг/кг массы тела субъекта.

5.7 Дозировка ADC для способов

[00443] В некоторых вариантах осуществления количество профилактического или терапевтического средства (например, конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению) или фармацевтической композиции по данному изобретению, которое будет эффективным для профилактики и/или лечения рака, можно определить стандартными клиническими методами.

[00444] В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом разделе описаны различные дозы (раздел 5.7), представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00445] Соответственно, доза конъюгата антитело-лекарственное средство в фармацевтической композиции, которая приводит к титру в сыворотке, равному от около 0,1 мкг/мл до около 450 мкг/мл, а в некоторых вариантах осуществления можно вводить по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,2 мкг/мл, по меньшей мере 0,4 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 0,6 мкг/мл, по меньшей мере 0,8 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, такой как, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 125 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 200 мкг/мл, по меньшей мере 250 мкг/мл, по меньшей мере 300 мкг/мл, по меньшей мере 350 мкг/мл, по меньшей мере 400 мкг/мл или по меньшей мере 450 мкг/мл человеку для профилактики и/или лечения рака. Следует понимать, что точная доза, используемая в препарате, также будет зависеть от пути

введения и серьезности рака у субъекта и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[00446] Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

[00447] Для фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство, представленное в данном документе, доза конъюгата антитело-лекарственное средство, вводимая пациенту, обычно составляет от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/кг до около 75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от 1 мг/кг до 20 мг/кг массы тела субъекта, например, от 1 мг/кг до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза,

вводимая пациенту, составляет около 8,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00448] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, включенный в состав фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят исходя из фактической массы тела пациента на исходном уровне, и дозы не изменяются, если только масса пациента не изменится на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем предыдущего цикла, или критерии корректировки дозы соблюдены. В некоторых вариантах осуществления будет использоваться фактическая масса, за исключением пациентов с массой более 100 кг, в таких случаях доза будет рассчитываться на основе массы 100 кг. В некоторых вариантах осуществления максимальные дозы составляют 100 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,00 мг/кг, и 125 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,25 мг/кг.

[00449] В одном варианте осуществления приблизительно 100 мг/кг или менее, приблизительно 75 мг/кг или менее, приблизительно 50 мг/кг или менее, приблизительно 25 мг/кг или менее, приблизительно 10 мг/кг или менее, приблизительно 5 мг/кг или менее, приблизительно 1,5 мг/кг или менее, приблизительно 1,25 мг/кг или менее, приблизительно 1 мг/кг или менее, приблизительно 0,75 мг/кг или менее, приблизительно 0,5 мг/кг или менее или приблизительно 0,1 мг/кг или менее конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в данной фармацевтической композиции, вводят 5 раз, 4 раза, 3 раза, 2 раза или 1 раз для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, содержащую конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в данном документе, вводят примерно 1-12 раз, при этом дозы можно вводить по мере необходимости, например, еженедельно, раз в две недели, ежемесячно, раз в два месяца, раз в три месяца и т. д., как определено врачом. В некоторых вариантах осуществления более низкую дозу (например, 0,1-15 мг/кг) можно вводить чаще (например, 3-6 раз). В других вариантах осуществления более высокую дозу (например, 25-100 мг/кг) можно вводить реже (например, 1-3 раза).

[00450] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые две недели цикла (например, около 14 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около

25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00451] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые три недели цикла (например, около 21 дня) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00452] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые четыре недели цикла (например, около 28 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00453] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз с интервалом около одного месяца (например, около 30 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг,

около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00454] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз с интервалом около двух месяцев (например, около 60 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00455] В еще одном другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3 или 4 раз с интервалом около трех месяцев (например, около 120 дней) в течение периода времени (например, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (т.е. каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00456] В определенных вариантах осуществления способ введения дозы конъюгата антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, пациенту является интраназальным, внутримышечным, внутривенным или их комбинацией, но другие способы, описанные в данном документе, также являются приемлемыми. Каждую дозу можно или нельзя вводить идентичным путем введения. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное

средство, включенный в состав фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, можно вводить несколькими путями введения одновременно или последовательно с другими дозами одного или более дополнительных терапевтических агентов.

[00457] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

[00458] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут дважды в течение трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом трехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в 1-й день каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой пембролизумаб, при этом пембролизумаб вводят в количестве около 200 мг в течение около 30 минут. В других вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой атезолизумаб, при этом атезолизумаб вводят в количестве около 1200 мг в течение около 60 минут или 30 минут. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с метастатическим уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых

вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с местнораспространенным уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00459] В других более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырёхнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырёхнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой пембролизумаб. В других вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с метастатическим уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с местнораспространенным уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб

в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC идентична первой дозе ADC.

[00469] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00470] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00471] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

В некоторых вариантах осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00472] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в течение каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00473] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00474] В других более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-

лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенный в данном документе, вводят в дозе около 1 мг/кг, 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, ADC вводят три раза в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, ADC вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

5.8 Методы определения биомаркеров

[00475] В описании предусмотрено, что экспрессию любого из представленных в данном маркеров можно определить различными способами, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством мРНК, транскрибируемой с маркеров. В одном варианте осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством белковых продуктов, кодируемых маркерными генами. В другом варианте осуществления экспрессию маркерных генов можно определить по уровню биологической или химической реакции, индуцированной белковыми продуктами, кодируемыми маркерными генами. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов можно определять по экспрессии одного или более генов, которая коррелирует с экспрессией маркерных генов.

[00476] Как описано выше, уровни или количества генных транскриптов (например, мРНК) маркерных генов можно использовать в качестве показателя уровней экспрессии маркерных генов. В данной области техники известно множество различных протоколов ПЦР или количественной ПЦР, в том числе протоколы, приведенные в качестве примеров в данном документе. В некоторых вариантах осуществления различные способы ПЦР или количественной ПЦР применяются или адаптируются для определения уровня мРНК различных маркерных генов. Количественная ПЦР (кПЦР) (также называемая ПЦР в реальном времени) применяется и адаптируется в некоторых вариантах осуществления,

поскольку она обеспечивает не только количественное измерение, но также сокращает время и загрязнение. Используемый в данном документе термин «количественная ПЦР» (или «кПЦР») относится к прямому наблюдению за ходом ПЦР-амплификации, поскольку она происходит без необходимости повторного отбора проб продуктов реакции. В количественной ПЦР продукты реакции можно отслеживать с помощью сигнального механизма (например, флуоресценции), поскольку они генерируются и отслеживаются после того, как сигнал поднимается выше фонового уровня, но до того, как реакция достигает плато. Количество циклов, необходимых для достижения обнаруживаемого или «порогового» уровня флуоресценции, напрямую зависит от концентрации амплифицируемых мишеней в начале процесса ПЦР, что позволяет измерять интенсивность сигнала для измерения количества нуклеиновой кислоты-мишени в образец в режиме реального времени. Когда кПЦР применяется для определения уровня экспрессии мРНК, перед анализом кПЦР выполняется дополнительный этап обратной транскрипции мРНК в ДНК. Примеры методов ПЦР можно найти в литературе (Wong et al., *BioTechniques* 39:75-85 (2005); D'haene et al., *Methods* 50:262–270 (2010)), которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. Примеры ПЦР-анализов также можно найти в патенте США № 6927024, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Примеры методов ОТ-ПЦР можно найти в патенте США № 7122799, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. Метод флуоресцентной ПЦР *in situ* описан в патенте США № 7186507, который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

[00477] В одном конкретном варианте осуществления кПЦР можно проводить для определения или измерения уровней мРНК маркерных генов следующим образом. Вкратце, определяют средние значения C_t (порог цикла) (или обозначаемые в данном документе взаимозаменяемо как C_q (количественный цикл)) повторных реакций количественной ПЦР для маркерных генов и одного или более генов домашнего хозяйства. Затем средние значения C_t для маркерных генов могут быть нормализованы к значениям C_t генов домашнего хозяйства с использованием следующей примерной формулы: $\text{маркер-ген-}\Delta C_t = (\text{среднее значение } C_t \text{ маркерного гена} - \text{среднее значение } C_t \text{ гена домашнего хозяйства } A)$. Относительный $\text{маркер-ген-}\Delta C_t$ затем можно использовать для определения относительного уровня мРНК маркерного гена, например, с помощью формулы экспрессии мРНК $= 2^{-\Delta C_t}$. Сводную информацию о значениях C_t и C_q см. в руководстве MIQE (Bustin et al., *The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments*, *Clinical Chemistry* 55:4 (2009)).

[00478] Другие широко используемые методы, известные в данной области, также могут быть использованы для количественного определения РНК-транскриптов маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов, включая нозерн-блоттинг и гибридизацию *in situ* (Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283 (1999)); анализы защиты от РНКазы (Hod, *Biotechniques* 13:852- 854 (1992)); микрочипы (Hoheisel *et al.*, *Nature Reviews Genetics* 7:200-210 (2006); Jaluria *et al.*, *Microbial Cell Factories* 6:4 (2007)) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (Weis *et al.*, *Trends in Genetics* 8:263-264 (1992)). Гибридизация РНК *in situ* (ISH, англ. *in situ hybridization*) — это метод молекулярной биологии, широко используемый для измерения и локализации специфических последовательностей РНК, например матричных РНК (мРНК), длинных некодирующих РНК (днРНК) и микро РНК (микроРНК) внутри клеток, таких как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) или срезы тканей с сохранением клеточного и тканевого контекста. ISH представляет собой тип гибридизации, при котором используется прямо или косвенно помеченная комплементарная цепь ДНК или РНК, такая как зонд, для связывания и локализации конкретной нуклеиновой кислоты, такой как ДНК или РНК, в образце, в частности, в его части или срезе тканей или клеток (*in situ*). Типы зондов могут представлять собой двухцепочечную ДНК (дцДНК), одноцепочечную ДНК (оцДНК), одноцепочечную комплементарную РНК (оцРНК), информационную РНК (мРНК), микро РНК (микроРНК), рибосомную РНК, митохондриальную РНК и/или синтетические олигонуклеотиды. Термин «флуоресцентная гибридизация *in situ*» или «FISH» (англ. *fluorescent in situ hybridization*) относится к типу ISH, использующему флуоресцентную метку. Термин «хромогенная гибридизация *in situ*» или «CISH» (англ. *chromogenic in situ hybridization*) относится к типу ISH с хромогенной меткой. Методы ISH, FISH и CISH хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Stoler, *Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990); *In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzacher and Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000)). Таким образом, ISH РНК обеспечивает пространственно-временную визуализацию, а также количественную оценку экспрессии генов в клетках и тканях. Она имеет широкое применение в исследованиях и диагностике (Hu *et al.*, *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan *et al.*, *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2(2):109-119 (2002)). Флуоресцентная ISH РНК использует флуоресцентные красители и флуоресцентные микроскопы для мечения и обнаружения РНК соответственно. Флуоресцентная ISH РНК может обеспечивать мультиплексирование четырех-пяти

последовательностей-мишеней.

[00479] Альтернативно, РНК-транскрипты маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов могут быть определены методами секвенирования. Репрезентативные методы анализа экспрессии генов на основе секвенирования включают серийный анализ экспрессии генов (SAGE, англ. Serial Analysis of Gene Expression) и анализ экспрессии генов с помощью массивно-параллельного сигнатурного секвенирования (MPSS, англ. massively parallel signature sequencing).

[00480] В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может быть определена по относительному количеству транскриптов РНК (включая, например, мРНК) маркерных генов в пуле общей транскрибированной РНК. Такое относительное количество РНК-транскриптов маркерных генов можно определить с помощью секвенирования нового поколения, которое известно как РНК-секвенирование. В одном примере процедуры РНК РНК-сек из разных источников (кровь, ткань, клетки) очищают, необязательно обогащают (*например*, с помощью олиго(dT) праймеров), превращают в кДНК и фрагментируют. Миллионы или даже миллиарды прочтений коротких последовательностей генерируются из случайно фрагментированной библиотеки кДНК. См. Zhao *et al.* *BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al.* *Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, published in advance April 13, 2020, doi: 10.1261/rna.074922.120, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Уровень экспрессии каждого транскрипта мРНК маркерных генов определяется общим количеством картированных фрагментов при нормализации, которое прямо пропорционально уровню его распространенности. Известно несколько схем нормализации, которые используются для облегчения использования количества транскриптов РНК в качестве параметра для определения экспрессии генов, включая RPKM (количество прочтений на миллион килобаз), FPKM (фрагментов на миллион килобаз) и/или TPM (транскрипты на миллион килобаз). Вкратце, RPKM можно рассчитать следующим образом: подсчитайте общее количество прочтений в выборке и разделите это число на 1 000 000 — коэффициент масштабирования «на миллион»; разделите количество прочтений на коэффициент масштабирования «на миллион», который нормализует глубину секвенирования, давая количество прочтений на миллион (об/мин); и разделите значения RPM на длину гена в килобазах, что дает RPKM. FPKM тесно связан с RPKM, за исключением чтения с заменой фрагмента. RPKM был сделан для секвенирования одноконцевой РНК, где каждое прочтение соответствовало одному секвенированному фрагменту. FPKM был сделан для секвенирования РНК с парными концами, в котором два прочтения могут соответствовать

одному фрагменту, или, если одно прочтение в паре не картировалось, одно прочтение может соответствовать одному фрагменту. TPM очень похож на RPKM и FPKM и рассчитывается следующим образом: разделите количество прочтений на длину каждого гена в килобазах, что дает количество прочтений на килобазы (RPK); подсчитайте все значения RPK в выборке и разделите это число на 1 000 000, что дает коэффициент масштабирования «на миллион»; разделите значения RPK на коэффициент масштабирования «на миллион», который дает TPM. См. Zhao *et al.* *BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al.* *Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, опубликовано заранее 13 апреля 2020 г., doi: 10.1261/rna.074922.120, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

[00481] В одном варианте осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью секвенирования РНК, например, с помощью TPM, RPKM и/или FPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью TPM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью RPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью FPKM.

[00482] Как описано ранее, экспрессию маркерных генов можно определить в образце, взятом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови, образец сыворотки, образец плазмы, жидкость организма (например, тканевую жидкость, включая тканевую жидкость рака) или ткань (например, раковую ткань или ткань, окружающую рак). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец ткани. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой фракции ткани, выделенные или извлеченные из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой популяцию клеток, выделенных или извлеченных из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец, полученный в результате биопсии. В определенных вариантах осуществления образцы могут быть получены из различных органов субъекта, включая человека. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов, пораженных раком, у субъекта, страдающего раком. В других вариантах осуществления образцы, например эталонные образцы, получают из нормальных органов пациента или второго субъекта-человека.

[00483] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в

данном документе, ткань включает ткань мочевого пузыря, мочеточника, молочной железы, легкого, толстой кишки, прямой кишки, яичника, маточной трубы, пищевода, шейки матки, эндометрия матки, кожи, гортани, костного мозга, слюнной железы, почки, простаты, головного мозга, спинного мозга, плаценты, надпочечника, поджелудочной железы, паращитовидной железы, гипофиза, яичка, щитовидной железы, селезенки, гланды, вилочковой железы, сердца, желудка, тонкого кишечника, печени, скелетной мускулатуры, периферического нерва, мезотелия или глаза.

[00484] В дополнительных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, экспрессия различных маркерных генов может быть обнаружена с помощью различных иммуноанализов, известных в данной области, включая иммуногистохимический анализ (ИГХ), анализ иммуноблоттинга, анализ FACS и ELISA.

[00485] Экспрессию различных маркерных генов можно обнаружить с помощью антител к белковым продуктам, кодируемых маркерными генами, в различных анализах ИГХ. Было показано, что окрашивание срезов тканей ИГХ является надежным методом оценки или обнаружения присутствия белков в образце. Методы ИНС используют антитела для зондирования и визуализации клеточных антигенов *in situ*, как правило, с помощью хромогенных или флуоресцентных методов. Первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, можно использовать для обнаружения экспрессии маркерных генов в анализе ИГХ. В некоторых вариантах осуществления образец ткани контактирует с первичным антителом к конкретной мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитела с мишенью. Как подробно обсуждалось ранее, антитела могут быть обнаружены прямыми метками на самих антителах, например, радиоактивными метками, флуоресцентными метками, гаптевыми метками, такими как биотин, или ферментом, таким как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. Альтернативно, немеченое первичное антитело используют в сочетании с меченым вторичным антителом, содержащим антисыворотку, поликлональную антисыворотку или моноклональное антитело, специфичное к первичному антителу. Протоколы и наборы ИНС хорошо известны в данной области и имеются в продаже. Автоматизированные системы для подготовки предметных стекол и обработки ИНС доступны на рынке. Примером такой автоматизированной системы являются Leica BOND Autostainer и Leica Bond Refine Detection.

[00486] В некоторых вариантах осуществления анализ ИГХ проводят с немеченым

первичным антителом в сочетании с меченым вторичным антителом в непрямом анализе. Непрямой анализ использует два антитела для обнаружения белковых продуктов, кодируемых маркерными генами в образце ткани. Сначала на ткань (первый слой) наносили неконъюгированное первичное антитело, которое реагирует с целевым антигеном в образце ткани. Затем наносят вторичное антитело, меченное ферментом, которое специфически распознает изотип первичного антитела (второй слой). Вторичное антитело реагирует с первичным антителом с последующим нанесением субстрата-хромогена. Антитело второго слоя может быть помечено ферментом, таким как пероксидаза, который реагирует с хромогеном 3,3'-диаминобензидином (DAB) с образованием коричневого осадка в месте реакции. Этот метод чувствителен и универсален из-за возможного усиления сигнала через систему усиления сигнала.

[00487] В определенных вариантах осуществления для повышения чувствительности обнаружения может использоваться система усиления сигнала. «Система усиления сигнала», используемая в данном документе, означает систему реагентов и способов, которые можно использовать для усиления сигнала при обнаружении связанного первичного или вторичного антитела. Система усиления сигнала повышает чувствительность обнаружения целевого белка, увеличивает обнаруживаемый сигнал и снижает нижнюю границу пределов обнаружения. Существует несколько типов систем усиления сигнала, включая систему мечения ферментов и систему макромечения. Эти системы/подходы не являются взаимоисключающими и могут использоваться в комбинации для достижения аддитивного эффекта.

[00488] Макрометки или система макромаркировки представляют собой наборы меток, насчитывающие от десятков (например, фикобилипротеины) до миллионов (например, флуоресцентные микросферы), прикрепленных к общему каркасу или включенных в него. Каркас может быть связан с аффинным реагентом, специфичным к мишени, таким как антитело, и таким образом включенные метки совместно связываются с мишенью при связывании. Метки в макрометках могут быть любыми метками, описанными в данном документе, такими как флуорофоры, гаптены, ферменты и/или радиоизотопы. В одном варианте осуществления системы амплификации сигнала использовали вторичное антитело, конъюгированное с полимером с меченой цепью. В полимерной технологии использовалась меченая ферментом HRP инертная «шиповая» молекула декстрана, к которой присоединялись 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50 или более молекул могут присоединяться вторичные антитела, что делает систему еще более чувствительной.

[00489] Система усиления сигнала, основанная на системе мечения ферментов,

использует каталитическую активность ферментов, таких как пероксидаза хрена (HRP) или щелочная фосфатаза, для создания высокоплотной маркировки целевого белка или последовательности нуклеиновой кислоты *in situ*. В одном варианте осуществления тирамид можно использовать для усиления сигнала HRP. В такой системе HRP ферментативно превращает меченое производное тирамида в высокорекреационноспособные короткоживущие радикалы тирамида. Затем меченые активные тирамидные радикалы ковалентно связываются с остатками (в основном с фенольной частью белковых остатков тирозина) вблизи сайта взаимодействия HRP-антитело-мишень, что приводит к увеличению количества меток в сайте с минимальной диффузионной потерей локализация сигнала. Следовательно, сигнал может быть усилен в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 или 100 раз. Как известно специалисту в данной области техники, метки на тирамиде могут быть любыми метками, описанными в данном документе, включая флуорофоры, ферменты, гаптены, радиоизотопы и/или фотофоры. Другие реакции на основе ферментов также могут быть использованы для усиления сигнала. Например, для щелочной фосфатазы доступно усиление сигнала флуоресценции, меченной ферментом (ELF), при этом щелочная фосфатаза ферментативно расщепляет субстрат со слабой синей флуоресценцией (фосфат ELF 97) и превращает его в ярко-желто-зелено-флуоресцентный осадок, который проявляет необычно большой стоксов сдвиг и отличная фотостабильность. Как система усиления сигнала на основе тирамида, так и усиление сигнала ELF доступны на рынке, например, от ThermoFisher Scientific (Waltham, MA USA 02451).

[00490] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, уровень экспрессии маркерных генов определяют с помощью ИГХ с использованием системы амплификации сигнала. В некоторых вариантах осуществления образец затем контрастно окрашивают для идентификации клеточных и субклеточных элементов.

[00491] В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител к белковым продуктам, кодируемых маркерными генами, с использованием анализа иммуноблоттинга. В некоторых вариантах осуществления анализа иммуноблоттинга, белки часто (но не обязательно) разделяют с помощью электрофореза и переносят на мембраны (обычно нитроцеллюлозные или ПВДФ-мембраны). Подобно анализам ИГХ, первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, могут быть использованы для обнаружения экспрессии маркерных

генов. В некоторых вариантах осуществления мембрана контактирует с первичным антителом для конкретной мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитело-антиген, и связанные антитела могут быть обнаружены с помощью прямой метки на самих первичных антителах, например, с радиоактивными метками, флуоресцентными метками, гаптеновыми метками, такими как биотин, или ферментами, такими как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. В других вариантах осуществления немеченое первичное антитело используют в непрямом анализе, как описано выше, в сочетании с меченым вторичным антителом, специфичным в отношении первичного антитела. Как описано в данном документе, вторичные антитела могут быть помечены, например, ферментами или другими обнаруживаемыми метками, такими как флуоресцентные метки, люминесцентные метки, колориметрические метки или радиоизотопы. Протоколы и наборы для иммуноблоттинга хорошо известны в данной области и имеются в продаже. Автоматизированные системы для иммуноблоттинга, т.е. системы iBind Western для вестерн-блоттинга (ThermoFisher, Waltham, MA USA 02451), которые имеются в продаже. Иммуноблоттинг включает, но не ограничивается этим, вестерн-блоттинг, внутриклеточный вестерн-блоттинг и дот-блоттинг. Дот-блот — это упрощенная процедура, при которой образцы белка не разделяются электрофорезом, а наносятся непосредственно на мембрану. Вестерн-блоттинг клеток включает посев клеток в планшеты для микротитрования, фиксацию/пермеабиллизацию клеток и последующую детекцию с помощью меченого первичного антитела или немеченого первичного антитела, за которым следует меченое вторичное антитело, как описано в данном документе.

[00492] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител, описанных в данном документе, в анализе проточной цитометрии, включая анализ сортировки клеток, активируемых флуоресценцией (FACS). Подобно ИГХ или иммуноблоттингам, первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, могут использоваться для обнаружения экспрессии белка в анализе FACS. В некоторых вариантах осуществления клетки окрашивают первичными антителами против конкретного белка-мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитело-антиген, и связанные антитела могут быть обнаружены прямыми метками на первичных антителах, например, флуоресцентными метками или гаптеновыми метками, такими как биотин, на первичных антителах. В других вариантах осуществления немеченое первичное антитело используют в непрямом анализе,

как описано выше, в сочетании с флуоресцентно меченым вторичным антителом, специфичным к первичному антителу. FACS обеспечивает метод сортировки или анализа смеси биологических клеток с флуоресцентной меткой, по одной клетке за раз, на основе специфического светорассеяния и флуоресцентных характеристик каждой клетки. Таким образом, проточный цитометр обнаруживает и сообщает об интенсивности меченого флуорохромом антитела, что указывает на уровень экспрессии целевого белка. Следовательно, уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, можно определить с помощью антител против таких белковых продуктов. Нефлуоресцентные цитоплазматические белки также можно наблюдать при окрашивании проницаемых клеток. Методы проведения FACS-окрашивания и анализов хорошо известны специалистам в данной области и описаны в Teresa S. Hawley and Robert G. Hawley in *Flow Cytometry Protocols*, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505).

[00493] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью иммунологических анализов, таких как иммуноферментный анализ (ИФА) или ELISA. Как ИФА, так и ELISA-анализы известны в данной области, т.е. для анализа широкого спектра тканей и образцов, включая кровь, плазму, сыворотку или костный мозг. Доступен широкий спектр форматов анализа ELISA, см., например, патенты США № 4016043, 4424279 и 4018653, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. К ним относятся как односайтовые, так и двухсайтовые или «сэндвич»-анализы неконкурентных типов, а также традиционные анализы конкурентного связывания. Эти анализы также включают прямое связывание меченого антитела с белком-мишенью. Сэндвич-анализы - это обычно используемый формат анализа. Существует ряд вариантов метода сэндвич-анализа. Например, в типичном прямом анализе немеченое антитело иммобилизуют на твердой подложке, а тестируемый образец приводят в контакт со связанной молекулой. После подходящего периода инкубации в течение периода времени, достаточного для образования комплекса антитело-антиген, затем добавляют второе антитело, специфичное к антигену, меченное репортерной молекулой, способной давать детектируемый сигнал, и инкубируют в течение времени достаточно для образования другого комплекса антитело-антиген-меченое антитело. Любой непрореагировавший материал смывается, а присутствие антигена определяется по наблюдению за сигналом, производимым репортерной молекулой. Результаты могут быть либо качественными, путем простого наблюдения за видимым сигналом, либо могут быть оценены количественно путем сравнения с контрольным образцом, содержащим известные количества целевого белка.

[00494] В некоторых вариантах осуществления анализов EIA или ELISA фермент конъюгирован со вторым антителом. В других вариантах осуществления вместо меченого ферментом вторичного антитела можно использовать флуоресцентно меченные вторичные антитела для получения обнаруживаемого сигнала в формате анализа ELISA. При активации путем освещения излучением определенной длины волны антитело, меченное флуорохромом, поглощает световую энергию, вызывая состояние возбудимости в молекуле с последующим испусканием света характерного цвета, визуально обнаруживаемого с помощью светового микроскопа. Как и в ИФА и ELISA, флуоресцентно меченое антитело связывается с первым комплексом антитело-белок-мишень. После смывания несвязанного реагента оставшийся третичный комплекс подвергают воздействию света соответствующей длины волны; наблюдаемая флуоресценция указывает на присутствие интересующего белка-мишени. Методы иммунофлуоресценции и EIA очень хорошо известны в данной области техники и раскрыты в данном документе.

[00495] Для иммунологических анализов, описанных в данном документе, можно использовать любой из ряда ферментов или неферментных меток при условии, что ферментативная активность или неферментная метка, соответственно, могут быть обнаружены. Таким образом, фермент производит обнаруживаемый сигнал, который можно использовать для обнаружения целевого белка. Особенно полезными детектируемыми сигналами являются хромогенные или флуорогенные сигналы. Соответственно, особенно полезные ферменты для использования в качестве метки включают ферменты, для которых доступен хромогенный или флуорогенный субстрат. Такие хромогенные или флуорогенные субстраты могут быть преобразованы ферментативной реакцией в легко обнаруживаемый хромогенный или флуоресцентный продукт, который можно легко обнаружить и/или количественно определить с помощью микроскопии или спектроскопии. Такие ферменты хорошо известны специалистам в данной области, включая пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу, глюкозооксидазу и т.п., но не ограничиваясь ими (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Другие ферменты, которые имеют хорошо известные хромогенные или флуорогенные субстраты, включают различные пептидазы, в которых хромогенные или флуорогенные пептидные субстраты могут использоваться для обнаружения реакций протеолитического расщепления. Использование хромогенных и флуорогенных субстратов также хорошо известно в бактериальной диагностике, включая, помимо прочего, использование α - и β -галактозидазы, β -глюкуронидазы, 6-фосфо- β -D-галактозиды 6-фосфогалактогидролазы, β -глюкозидазы, α -глюкозидазы, амилазы,

нейраминидазы, эстеразы, липазы и им подобных (Manafi et al., *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991)), и такие ферменты с известными хромогенными или флуорогенными субстратами можно легко адаптировать для использования в способах по данному изобретению.

[00496] Различные хромогенные или флуорогенные субстраты для получения детектируемых сигналов хорошо известны специалистам в данной области и коммерчески доступны. Примеры субстратов, которые можно использовать для получения детектируемого сигнала, включают, помимо прочего, 3,3'-диаминобензидин (DAB), 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ), хлоронафтол (4-CN) (4-хлор-1-нафтол), 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота) (ABTS), дигидрохлорид о-фенилендиамина (OPD) и 3-амино-9-этилкарбазол (AEC) для пероксидазы хрена; 5-бром-4-хлор-3-индолил-1-фосфат (BCIP), нитросиний тетразолий (NBT), Fast Red (Fast Red TR/AS-MX) и п-нитрофенилфосфат (PNPP) для щелочной фосфатазы; 1-метил-3-индолил- β -D-галактопиранозид и 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β -D-галактопиранозид для β -галактозидазы; 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β -D-глюкопиранозид для β -глюкозидазы и им подобные. Примеры флуорогенных субстратов включают, но не ограничиваются ими, 4-(трифторметил)умбеллиферилфосфат для щелочной фосфатазы; 4-метилумбеллиферилфосфат бис (2-амино-2-метил-1,3-пропандиол), 4-метилумбеллиферилфосфат бис (циклогексиламмоний) и 4-метилумбеллиферилфосфат для фосфатаз; QuantaBlu™ и QuantaRed™ для пероксидазы хрена; 4-метилумбеллиферил- β -D-галактопиранозид, флуоресцеин ди(β -D-галактопиранозид) и нафтофлуоресцеин ди-(β -D-галактопиранозид) для β -галактозидазы; 3-ацетилумбеллиферил- β -D-глюкопиранозид и 4-метилумбеллиферил- β -D-глюкопиранозид для β -глюкозидазы; и 4-метилумбеллиферил- α -D-галактопиранозид для α -галактозидазы. Примеры ферментов и субстратов для получения детектируемого сигнала также описаны, например, в публикации США 2012/0100540. Различные поддающиеся обнаружению ферментные субстраты, включая хромогенные или флуорогенные субстраты, хорошо известны и коммерчески доступны (Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare). Как правило, субстраты превращаются в продукты, образующие осадки, которые откладываются в месте расположения нуклеиновой кислоты-мишени. Другие типичные субстраты включают, но не ограничиваются ими, HRP-Green (42 Life Science), Betazoid DAB, Cardassian DAB, Romulin AEC, Bajoran Purple, Vina Green, Deep Space Black™, Warp Red™, Vulcan Fast Red и Ferangi Blue от Biocare (Concord CA; biocare.net/products/detection/chromogens).

[00497] В некоторых вариантах осуществления иммунологических анализов

обнаруживаемая метка может быть непосредственно связана либо с первичным антителом, либо со вторичным антителом, которое обнаруживает немеченое первичное антитело. Примеры обнаруживаемых меток хорошо известны специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, хромогенные или флуоресцентные метки (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Примеры флуорофоров, полезных в качестве меток, включают, но не ограничиваются ими, производные родамина, например, тетраметилродамин, родамин В, родамин 6G, сульфородамин В, тexasский красный (сульфородамин 101), родамин 110 и их производные, такие как тетраметилродамин-5-(или 6), лиссамин, родамин В и т.п.; 7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол (НБД); флуоресцеин и его производные; нафталины, такие как дансил (5-диметиламинонафталин-1-сульфонил); производные кумарина, такие как 7-амино-4-метилкумарин-3-уксусная кислота (AMCA), 7-диэтиламино-3-[(4'-йодоацетил)амино]фенил]-4-метилкумарин (DCIA), красители Alexa fluor (молекулярные зонды) и т.п.; 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен (BODIPY™) и его производные (Molecular Probes; Eugene Oreg.); пирены и сульфированные пирены, такие как Cascade Blue™ и его производные, включая 8-метоксипирен-1,3,6-трисульфоновую кислоту и т.п.; производные пиридилосазола и производные дапоксила (Molecular Probes); Люцифер желтый (3,6-дисульфонат-4-аминонафталимид) и его производные; флуоресцентные красители CyDye™ (Amersham/GE Healthcare Life Sciences; Piscataway NJ), и им подобные. Примеры хромофоров включают, но не ограничиваются ими, фенолфталеин, малахитовый зеленый, нитроароматические соединения, такие как нитрофенил, диазокрасители, дабсил (4-диметиламиноазобензол-4'-сульфонил) и т.п.

[00498] Способы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как микроскопия или спектроскопия, могут быть использованы для визуализации хромогенных или флуоресцентных обнаруживаемых сигналов, связанных со связанными первичными или вторичными антителами.

[00499] Методы, представленные в этом разделе (Раздел 5.8), можно использовать с различными моделями рака, известными в данной области. В одном варианте осуществления используют мышинные модели ксенотрансплантата рака. Вкратце, клетки T-24 и UM-UC-3 приобретают в ATCC и культивируют в рекомендуемых условиях среды. Клетки hNectin-4 T-24 (нектин-4 человека) и клетки UM-UC-3 Nectin-4 получают путем трансдукции родительских клеток лентивирусом, содержащим человеческий нектин-4, с использованием конструкции pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Puro и отбирали с использованием пурамицина. Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) имплантируют голым

мышам и пассируют через троакар, что позволяет достичь объема опухоли примерно 200 мм³, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной дозой (в/б) энфортумаб ведотина (3 мг/кг) или не связывающего ADC (3 мг/кг) с 7 животными на группу лечения. Последующие исследования ICD с использованием этой модели включали сбор опухолей через 5 дней после лечения для дальнейшего анализа с помощью секвенирования РНК, проточной цитометрии, иммуногистохимии (ИНС) и Luminex. Опухоли фиксируют в формалине и готовили в виде блоков ткани FFPE. Вырезают блоки размером 4 мкм и проводили иммуногистохимию с использованием F4/80, CD11c. Срезы иммуногистохимически окрашенных предметных стекол сканируют с помощью цифрового сканера целых предметных стекол Leica AT2, а изображения анализировали с помощью программного обеспечения Visiopharm с использованием специально разработанных алгоритмов для окрашивания нектин 4 - CD11c и F4/80. Алгоритмы были оптимизированы на основе интенсивности окрашивания и фонового окрашивания. Процент положительного окрашивания рассчитывают для нектин 4, а число положительных клеток на мм² рассчитывали для F480 и CD11c.

[00500] Срезы опухоли лизируют в буфере для лизиса клеток 2 (R&D Systems®, № по каталогу 895347). Цитокины и хемокины из образцов опухоли измеряют с использованием панели магнитных шариков мышинных цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP (Millipore) и считывали в системе LUMINEX MAGPIX.

[00501] Для анализа секвенирования РНК РНК из быстрозамороженных опухолей выделяют с использованием набора для очистки РНК TRIZOL Plus (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя с получением РНК высокого качества (среднее число целостности РНК > 8). Метод отбора РНК заключается в использовании отбора Poly(A) и набора для подготовки библиотеки мРНК от Illumina и считывания на Hi-Seq 2 x 150 п.н., одиночный индекс (Illumina). Прочтения последовательности были сопоставляют с транскриптомом человека и мыши, и определяют общее количество прочтений на миллион.

[00502] Изобретения обычно представлено с использованием утверждений для описания многочисленных вариантов осуществления. Изобретение также явным образом включает варианты осуществления, в которых исключен конкретный объект, полностью или частично, такой как вещества или материалы, этапы и условия способа, протоколы, процедуры, методы оценки или анализа. Таким образом, даже несмотря на то, что изобретение, как правило, не выражено в настоящем описании в тех терминах, которые изобретение не включает, аспекты, которые явно не включены в изобретение, тем не менее

раскрыты в данном документе.

[00503] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения, включая наилучший способ осуществления изобретения, известный изобретателям. После прочтения вышеприведенного описания для специалистов, работающих в данной области техники, могут стать очевидными вариации раскрытых вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области смогут использовать такие вариации по мере необходимости. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть осуществлено иначе, чем конкретно описано в данном документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любое сочетание вышеописанных элементов во всех их возможных вариациях охватывается изобретением, если иное не указано в данном документе или иным образом явно не противоречит контексту.

[00504] Все публикации, патентные заявки, инвентарные номера и другие ссылки, цитируемые в этом описании, полностью включены в данное описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

[00505] Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее понятно, что можно осуществлять различные модификации, не выходя за рамки сути и объема изобретения.

6. Примеры

[00506] Нижеследующее представляет собой описание различных методов и материалов, использованных в исследованиях, и представлено для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как осуществить и использовать данное изобретение, и не предназначено для того, чтобы ограничить объем того, что изобретатели считают своим изобретением, а также они не предназначены для представления того, что эксперименты, описанные ниже, были проведены и являются всеми экспериментами, которые могут быть выполнены. Следует понимать, что примерные описания, написанные в настоящем времени, не обязательно выполнялись, а скорее описания могут выполняться для генерирования данных и т.п., связанных с принципами настоящего изобретения. Были приняты меры для сохранения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, значений температуры и *т. д.*), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

6.1 Пример 1 – Открытое рандомизированное исследование фазы 3 по

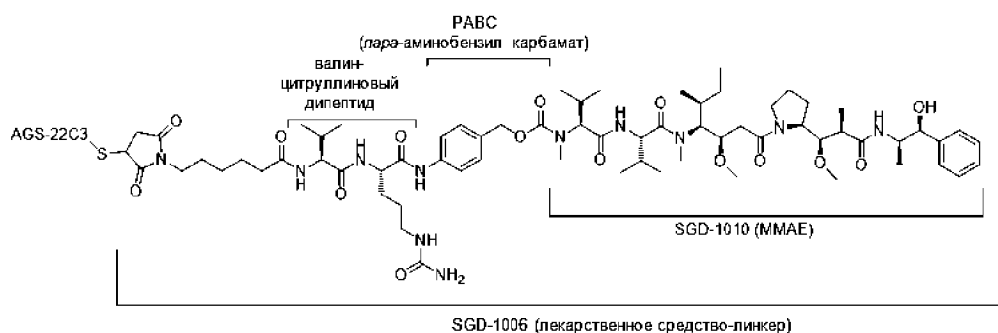
оценке энфортумаб ведотина по сравнению с химиотерапией у субъектов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком (EV-301).

6.1.1 ПРЕПАРАТ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

[00507] В одном варианте осуществления ADC, предложенный в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин, также известный как PADCEV. В одном конкретном варианте осуществления, протестированном в этом примере (6.1), энфортумаб ведотин-ejfv содержит антитело к 191P4D12, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотные остатки от 20 до 466 из SEQ ID NO: 7 и легкую цепь, содержащую аминокислотные остатки от 23 до 236 из SEQ ID NO:8.

[00508] Энфортумаб ведотин-ejfv представляет собой конъюгат нектин-4 антитело-лекарственное средство (ADC), состоящий из полностью человеческого моноклонального антитела IgG1 каппа к нектину-4 (AGS-22C3), конъюгированного с низкомолекулярным агентом, разрушающим микротрубочки, метилауристатином E (MMAE) через расщепляемый протеазой малеимидакапроилвалин-цитруллиновый (vc) линкер (SGD-1006). Конъюгация происходит на остатках цистеина, которые составляют межцепочечные дисульфидные связи антитела, с получением продукта с соотношением лекарственного средства и антитела, равного приблизительно 3,8:1. Молекулярная масса составляет около 152 кДа.

[00509] Энфортумаб ведотин-ejfv имеет следующую структурную формулу:



[00510] Приблизительно 4 молекулы MMAE присоединены к каждой молекуле антитела. Энфортумаб ведотин-ejfv производится путем химической конъюгации антитела и низкомолекулярных компонентов. Антитело продуцируется клетками млекопитающих (яичники китайского хомяка), а низкомолекулярные компоненты производятся путем химического синтеза.

[00511] PADCEV (энфортумаб ведотин-ejfv) для инъекций выпускается в виде стерильного, не содержащего консервантов лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета в однодозовых флаконах для внутривенного введения. PADCEV поставляется в виде 20 мг во флаконе и 30 мг во флаконе и требует восстановления стерильной водой для инъекций, USP, (2,3 мл и 3,3 мл соответственно), в результате чего получается раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета с конечной концентрацией 10 мг/мл (*см. Дозировка и введение (6.1.6.1(i))*). После восстановления каждый флакон позволяет вывести 2 мл (20 мг) и 3 мл (30 мг). Каждый мл восстановленного раствора содержит 10 мг энфортумаб ведотина-ejfv, гистидин (1,4 мг), моногидрат гидрохлорида гистидина (2,31 мг), полисорбат 20 (0,2 мг) и дигидрат трегалозы (55 мг) с pH 6,0.

6.1.2 СУЩНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1.2.1 Краткое изложения

(i) Название исследуемого лекарственного средства

[00512] Энфортумаб ведотин (ASG-22CE)

(ii) Фаза разработки

[00513] Фаза 3

(iii) Название исследования

[00514] Открытое рандомизированное исследование фазы 3 по оценке энфортумаб ведотина по сравнению с химиотерапией у субъектов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком (EV-301)

(iv) Планируемый период исследования

[00515] Со 2 квартала 2018 по 2 квартал 2021. Запланированное включение в исследование составляет приблизительно 24 месяца с момента включения первого субъекта, а дополнительные 12 месяцев ожидаются для последующего наблюдения за общей выживаемостью (OS - overall survival) после включения последнего субъекта. Общая продолжительность исследования составит приблизительно 36 месяцев.

(v) Цель(и) исследования

(a) Первичная цель

[00516] Сравнить OS пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших EV, с OS пациентов, получавших химиотерапию.

(b) Второстепенные цели

[00517] Сравнить выживаемость без прогрессирования на исследуемой терапии (PFS1) в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) V1.1

субъектов, получавших EV, с пациентами, получавшими химиотерапию.

[00518] Сравнить общую частоту ответа (ORR - overall response rate) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией

[00519] Сравнить продолжительность ответа (DOR - duration of response) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией

[00520] Сравнить показатель контроля заболевания (DCR - disease control rate) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией.

[00521] Оценить безопасность и переносимость EV

[00522] Оценить параметры качества жизни (QOL - quality of life) и результаты, о которых сообщают пациенты (PRO - Patient Reported Outcomes).

(с) Поисковые цели

[00523] Исследовательские геномные и/или другие биомаркеры в опухолевой ткани и в периферической крови, которые могут коррелировать с исходом лечения, включая экспрессию нектин-4

[00524] Оценить фармакокинетику EV (суммарное антитело (Tab), конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) и монометилауристатин E (MMAE))

[00525] Оценить частоту встречаемости антигерпетических антител (АТА)

[00526] Оценить PFS в следующей линии терапии (PFS2) EV по сравнению с химиотерапией.

[00527] Использование ресурсов здравоохранения (HRU)

(vi) Запланированное общее количество учебных центров и местоположений

[00528] Приблизительно 185 учебных центров в Северной Америке, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Латинской Америке

(vii) Популяция для исследования

[00529] Субъекты с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее получавшие химиотерапию на основе препаратов платины и ингибитора иммунных контрольных точек (CPI).

(viii) Количество субъектов, которые будут зачислены/рандомизированы

[00530] Приблизительно 600 субъектов

(ix) Обзор дизайна исследования

[00531] Это глобальное открытое рандомизированное исследование фазы 3 с участием взрослых субъектов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые получали химиотерапию, содержащую платину, и у которых наблюдалось

прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения ингибитором иммунных контрольных точек. Приблизительно 600 субъектов будут рандомизированы для получения EV (группа А) или химиотерапии (группа В) в соотношении 1:1. Субъекты будут стратифицированы в соответствии со следующим: статусом работы Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS), регионами мира и метастазами в печени.

[00532] OS является основной конечной точкой. OS определяется как время от рандомизации до даты смерти. Вторичные конечные точки включают PFS1, ORR, DOR, DCR, безопасность и QOL/PRO.

[00533] Субъекты в группе А будут получать EV в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Субъекты в группе В будут получать доцетаксел, паклитаксел или винфлунин (по решению исследователя до рандомизации: винфлунин является препаратом сравнения только в странах, где он одобрен для лечения уротелиального рака) в 1-й день каждого 21-дневного цикла. В контрольной группе общая доля субъектов, получающих винфлунин, будет ограничена приблизительно 35 %. Субъекты будут продолжать получать исследуемое лечение до тех пор, пока не будет достигнуто прогрессирование радиологического заболевания, как определено по оценке исследователя, или другие критерии прекращения, или после прекращения исследования, или завершения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Пересечение во время исследования не допускается. Это исследование будет состоять из 3 фаз: скрининг, лечение и последующее наблюдение.

[00534] Скрининг будет проводиться за 28 дней до рандомизации. Субъекты начнут с цикла 1 и перейдут к последующим 21-дневным или 28-дневным циклам до тех пор, пока не будет выполнен один из критериев прекращения. Цикл лечения определяется как 28 дней для группы А и 21 день для группы В. Субъекты, рандомизированные в группу А (EV), будут получать лечение и оценку в дни 1, 8 и 15 всех циклов лечения. Субъекты, рандомизированные в группу В (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин), будут получать лечение и оценку в 1-й день всех циклов лечения.

[00535] Субъекты будут оцениваться на предмет ответа в соответствии с RECIST V1.1. Визуализация для обеих групп будет проводиться на исходном уровне и каждые 56 дней (\pm 7 дней) с момента первой дозы исследуемого препарата на протяжении всего исследования до тех пор, пока PFS1 не будет документально подтвержден рентгенологическим прогрессированием заболевания или субъект выбывает из-под наблюдения, умирает, отказывается от участия в исследовании или начинает последующую противораковую

терапию.

[00536] Визуализация на исходном уровне, выполненная до получения информированного согласия, может использоваться в качестве стандарта медицинской помощи, если она выполняется в течение 28 дней до рандомизации. Всем субъектам будет проведено сканирование костей (сцинтиграфия) при скрининге/исходном уровне. Субъекты с положительным результатом сканирования костей на исходном уровне будут проходить сканирование костей каждые 56 дней (± 7 дней) на протяжении всего исследования или чаще, если это будет клинически показано. Субъекты должны пройти последующее сканирование костей, если это клинически показано, независимо от исходного статуса. Сканирование головного мозга (компьютерная томография с контрастом/магнитно-резонансная томография (МРТ)) будет проводиться только в том случае, если это будет клинически показано при скрининге/исходном уровне, и повторяться по клиническим показаниям или в соответствии со стандартом лечения на протяжении всего исследования.

[00537] Оценки QOL и PRO будут собираться в моменты времени, указанные в протоколе, у всех рандомизированных субъектов. Будут использоваться следующие утвержденные инструменты: опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) (QLQ-C30) и 5-мерный EuroQOL (EQ-5D-5L). Информация об использовании ресурсов здравоохранения (HRU) будет собираться в моменты времени, указанные в протоколе, с особым вниманием к количеству субъектов, у которых есть незапланированное использование ресурсов здравоохранения, связанных с клиническими или АЕ от субъектов, назначенных на группы лечения А и В.

[00538] Образцы крови для фармакокинетики и АТА будут собираться на протяжении всего исследования у субъектов, рандомизированных в группу А. Для измерения концентраций EV ADC и MMAE в сыворотке или плазме и для оценки АТА будут использоваться утвержденные анализы. Фармакокинетические образцы не будут собираться у субъектов, рандомизированных в группу В. Образцы для поисковых биомаркеров будут собираться в моменты времени, указанные в протоколе. Оценки биомаркеров не будут использоваться для отбора субъектов.

[00539] После прекращения приема исследуемого препарата субъекты будут проходить контрольный визит через 30 дней (+ 7 дней) после приема последней дозы препарата для оценки безопасности. Если субъект прекращает прием исследуемого препарата до рентгенологического прогрессирования заболевания (т.е., PFS1), субъект должен войти в период последующего наблюдения после лечения и продолжать проходить оценку

изображений каждые 56 дней (± 7 дней) до тех пор, пока не будет задокументирован PFS1 или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00540] После PFS1 субъекты будут проходить длительный период наблюдения, и за ними будут наблюдать в соответствии с руководящими принципами учреждения, но не реже, чем каждые 3 месяца с даты последующего визита для определения статуса выживания и статуса прогрессирования при последующей терапии (т.е. PFS2).

[00541] Субъекты будут наблюдаться до тех пор, пока не будет задокументирован PFS2 или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше. Вся последующая противораковая терапия, включая дату и место прогрессирования PFS2, будет записана в форме истории болезни.

[00542] После PFS2 субъекты вступят в период последующего наблюдения за выживаемостью, и каждые 3 месяца их будут наблюдать за статусом выживаемости до смерти, потери для последующего наблюдения, отзыва согласия на исследование или прекращения исследования спонсором. Ожидается, что это исследование завершится после завершения окончательного анализа выживаемости.

[00543] Будет создан Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) для надзора за безопасностью и запланированным промежуточным анализом эффективности, который будет проводиться после наблюдения не менее 285 явлений OS (около 65 % от общего числа запланированных явлений). Первичный анализ будет происходить при 439 явлениях OS. НКМД может рекомендовать спонсору прекратить исследование, изменить его или продолжить без изменений на основании текущих обзоров данных о безопасности и промежуточного анализа эффективности. Более подробная информация будет изложена в уставе IDMC.

(х) Критерии включения/исключения

[00544] Включение: Субъект имеет право на участие в исследовании, если выполняются все следующие условия:

1. Институциональный наблюдательный совет (IRB)/Независимый комитет по этике (IEC), утвердившие письменное информированное согласие и формулировку конфиденциальности в соответствии с национальным законодательством (например, разрешение Закона о переносимости и подотчетности медицинского страхования (HIPAA) для центров в США), должны быть получены от субъекта до любой процедуры, связанной с исследованием (включая отмену запрещенных препаратов, если это применимо).

2. Субъект является совершеннолетним в соответствии с местным законодательством на момент подписания информированного согласия.
3. У субъекта гистологически или цитологически подтверждена уротелиальная карцинома (т. е. рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника или уретры). Подходят субъекты с уротелиальной карциномой (переходно-клеточная) с плоскоклеточной дифференцировкой или смешанными типами клеток.
4. Субъект должен иметь рентгенографическое прогрессирующее или рецидивное во время или после CPI (антитело к белку программируемой гибели клеток-1 (PD-1) или антитело к лиганду белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1)) для местнораспространенного или метастатического заболевания. Субъекты, прекратившие лечение CPI из-за токсичности, имеют право на участие при условии, что у них есть признаки прогрессирования заболевания после прекращения. CPI не обязательно должен быть самой последней терапией. Субъекты, для которых самая последняя терапия была схемой, не основанной на CPI, имеют право на участие, если у них возникло прогрессирующее/рецидивное во время или после последней терапии. Местнораспространенное заболевание не должно поддаваться резекции с лечебной целью по мнению лечащего врача.
5. Субъект должен был получить схему, включающую платину (цисплатин или карбоплатин) в условиях метастатического/местно-распространенного, неоадьювантного или адьювантного лечения. Если платину вводили в рамках адьювантной/неоадьювантной терапии, субъект должен был прогрессировать в течение 12 месяцев после завершения.
6. Субъект имеет рентгенологически подтвержденное метастатическое или местнораспространенное заболевание на исходном уровне.
7. Архивный образец опухолевой ткани должен быть доступен для отправки в центральную лабораторию до начала исследуемого лечения. Если архивный образец опухолевой ткани недоступен, следует предоставить свежий образец ткани. Если свежий образец ткани не может быть предоставлен из соображений безопасности, включение в исследование необходимо обсудить с медицинским наблюдателем.
8. Субъект имеет PS по ECOG равную 0 или 1
9. Субъект имеет следующие исходные лабораторные данные:
 - абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мм}^3$
 - количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$

- гемоглобин ≥ 9 г/дл
- общий билирубин сыворотки $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN - upper limit of normal)* или $\leq 3 \times$ ULN для пациентов с болезнью Жильбера
- клиренс креатинина (CrCl) ≥ 30 мл/мин, согласно оценкам, установленным стандартами учреждения, или по данным сбора мочи за 24 часа (скорость клубочковой фильтрации (GFR) также может использоваться вместо CrCl)
- аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN или $\leq 3 \times$ ULN для субъектов с метастазами в печени*

* Доцетаксел не следует выбирать в качестве препарата сравнения для субъектов, у которых общий билирубин $> ULN$ или если AST и/или ALT $> 1,5 \times ULN$ в сочетании с щелочной фосфатазой $> 2,5 \times ULN$.

10. Субъект женского пола должен либо:

- Иметь недетородный потенциал:
 - Постменопауза (определяется как минимум 1 год без менструаций, для которых нет другой очевидной патологической или физиологической причины) до скрининга, или
 - Документально подтвержденная хирургическая стерильность (например, гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия, двусторонняя овариэктомия).

Примечание: лица с аменореей по другой медицинской причине не считаются находящимися в постменопаузе и должны соответствовать критериям потенциальных субъектов деторождения.

- Или, если детородный потенциал:
 - Согласиться не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата,
 - И иметь отрицательный результат теста мочи или сыворотки на беременность в течение от 7 дней до исследования до 1-го дня (женщины с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отрицательным статусом беременности имеют право на участие),
 - А если вы ведете гетеросексуальную жизнь, согласиться постоянно использовать презерватив плюс 1 вид высокоэффективного противозачаточного средства * в соответствии с местными стандартами, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования и в течение

по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата.

11. Субъект женского пола должен согласиться не кормить грудью или не сдавать яйцеклетки, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.

12. Сексуально активный субъект мужского пола с партнером(ами) женского пола, который имеет детородный потенциал, имеет право осуществлять, если:

- Соглашается использовать мужской презерватив, начиная со скрининга и продолжая на протяжении всего исследуемого лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата. Если субъект мужского пола не подвергался вазэктомии или не бесплоден, как определено ниже, его партнер(ы) женского пола использует 1 форму высокоэффективного контроля над рождаемостью* в соответствии с местными стандартами, начиная со скрининга и продолжая на протяжении всего исследуемого лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после того, как субъект мужского пола получает свое последнее введение исследуемого лекарственного средства.

*К высокоэффективным формам контроля над рождаемостью относятся:

- Постоянное и правильное использование проверенных гормональных контрацептивов, подавляющих овуляцию,
- Установленная внутриматочная спираль (ВМС) или внутриматочная гормонорелизинговая система (ВМС).
- Двусторонняя окклюзия труб
- Вазэктомия (вазэктомия является высокоэффективным методом контрацепции при условии подтверждения отсутствия сперматозоидов. В противном случае следует использовать дополнительный высокоэффективный метод контрацепции)
- Мужчина бесплоден из-за двусторонней орхиэктомии или радикальной цистопроstateктомии/удаления семенных пузырьков
- Половое воздержание считается высокоэффективным методом, только если определяется как воздержание от гетеросексуальной активности в течение всего периода риска, связанного с исследуемым препаратом. Надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности исследования и предпочтительного и обычного образа

жизни участника.

Примечание: сексуального воздержания недостаточно в качестве метода контрацепции в Швейцарии.

13. Субъекты мужского пола не должны сдавать сперму, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.
14. Субъект мужского пола с беременным или кормящим партнером (партнерами) должен согласиться на воздержание или использовать презерватив в течение всей беременности или во время грудного вскармливания партнера в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.
15. Субъект соглашается не участвовать в другом интервенционном исследовании во время лечения в данном исследовании.

Отказы от критериев включения **НЕ** допускаются.

[00545] Исключение: Субъект будет исключен из участия, если применимо любое из следующих условий:

1. Субъект имеет ранее существовавшую сенсорную или моторную невропатию ≥ 2 степени.
2. У субъекта активные метастазы в центральной нервной системе (ЦНС). Субъекты с пролеченными метастазами в ЦНС допускаются к исследованию, если выполняются все следующие условия:
 - Метастазы в ЦНС были клинически стабильными в течение по меньшей мере 6 недель до скрининга.
 - Если требуется лечение стероидами при метастазах в ЦНС, субъект находится на стабильной дозе.
 - ≤ 20 мг/день преднизолона или эквивалента в течение по меньшей мере 2 недель
 - Исходное сканирование не показывает признаков новых или увеличенных метастазов в головной мозг.
 - Субъект не имеет лептоменингеального заболевания
3. Субъект имеет постоянную клинически значимую токсичность (степень 2 или выше, за исключением алопеции), связанную с предшествующим лечением (включая системную терапию, лучевую терапию или хирургическое вмешательство). Субъект с гипотиреозом или пангипопитуитаризмом, связанным с иммунотерапией ≤ 2 степени, может быть включен в исследование при хорошем

поддержании/контроле на стабильной дозе заместительной гормональной терапии (при наличии показаний). Пациенты с текущим гипотиреозом или пангипопитуитаризмом ≥ 3 степени, связанным с иммунотерапией, исключаются. Субъекты с текущим колитом, увеитом, миокардитом или пневмонитом, связанным с иммунотерапией, или субъекты с другими АЕ, связанными с иммунотерапией, требующие высоких доз стероидов (> 20 мг/день преднизолона или эквивалента) исключаются.

4. Субъект ранее лечился EV или другими ADC на основе MMAE.
5. Субъект ранее получал химиотерапию в связи с уротелиальным раком со всеми доступными изучаемыми препаратами в контрольной группе (т. е. ранее паклитаксел и доцетаксел в регионах, где винфлунин не является одобренной терапией, или предшествующий паклитаксел, доцетаксел и винфлунин в регионах, где винфлунин является одобренной терапией).

Примечание: после достижения предела винфлунина субъекты, получавшие и доцетаксел, и паклитаксел, будут исключены.

6. Субъект ранее получил более 1 схемы химиотерапии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака, включая химиотерапию адьювантного или неоадьювантного заболевания, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после завершения терапии. Замена цисплатина на карбоплатин не является новой схемой при условии, что к схеме не были добавлены новые химиотерапевтические агенты.
7. Субъект имеет в анамнезе другое злокачественное новообразование в течение 3 лет до первой дозы исследуемого препарата или любые признаки остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного новообразования. Субъекты с немеланомным раком кожи, локализованным раком предстательной железы, получавшим лечение с целью излечения без признаков прогрессирования, локализованный рак предстательной железы с низким или очень низким риском (в соответствии со стандартными рекомендациями) под активным наблюдением/выжидательным наблюдением без намерения лечить или карцинома *in situ* любого типа (если была выполнена полная резекция).
8. Субъект в настоящее время получает системное противомикробное лечение вирусной, бактериальной или грибковой инфекции во время первой дозы EV. Разрешена рутинная антимикробная профилактика.
9. Субъект имеет известный активный гепатит В (например, реактивный HBsAg) или активный гепатит С (например, обнаружена РНК ВГС (качественно)).

10. Субъект в анамнезе был инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (ВИЧ 1 или 2).
11. Субъект имеет в анамнезе задокументированные нарушения мозгового кровообращения (инсульт или транзиторную ишемическую атаку), нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда или сердечные симптомы (включая застойную сердечную недостаточность), соответствующие классу III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, в течение 6 месяцев до первой дозы исследуемого препарата.
12. Субъект проходит лучевую терапию или серьезную операцию в течение 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.
13. Субъект получал химиотерапию, биопрепараты, исследуемые агенты и/или противоопухолевое лечение иммунотерапией, и получение не было завершено за 2 недели до первой дозы исследуемого препарата.
14. Субъект имеет известную гиперчувствительность к EV или любому вспомогательному веществу, содержащемуся в лекарственной форме EV (включая гистидин, дигидрат трегалозы и полисорбат 20); ИЛИ субъект имеет известную гиперчувствительность к биофармацевтическим препаратам, полученным из клеток яичника китайского хомяка (СНО).
15. Субъект имеет известную гиперчувствительность к:
 - доцетакселу или любому другому эксципиенту, указанному на этикетке продукта, включая полисорбат 80;
 - паклитакселу или любому другому эксципиенту, указанному на этикетке продукта, включая рицинолеат макроголглицерола 35 (Евр. Фарм.); и
 - винфлунину или любому другому вспомогательному веществу, указанному на этикетке продукта, включая другие алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин).
16. У субъекта имеется известный активный кератит или изъязвление роговицы. Субъект с поверхностным точечным кератитом допускается, если, по мнению исследователя, заболевание адекватно лечится.
17. Субъект имеет другое основное заболевание, которое, по мнению исследователя, ухудшит способность субъекта получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение.
18. История неконтролируемого сахарного диабета в течение 3 месяцев после первой

дозы исследуемого препарата. Неконтролируемый диабет определяется как уровень гемоглобина A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ или HbA1c от 7 до $< 8\%$ с сопутствующими симптомами диабета (полиурия или полидипсия), которые иначе не объясняются.

Отказы от критериев исключения **НЕ** допускаются.

(xi) Лекарственный препарат: Энфортумаб Ведотин: доза, способ введения и модификация дозы

[00546] EV 1,25 мг/кг будет вводиться в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Лекарственный продукт будет вводиться внутривенно в течение 30-минутного периода.

[00547] EV будет вводиться на основе фактической массы тела субъекта в 1-й день каждого цикла, за исключением субъектов с массой тела более 100 кг; в таких случаях доза будет рассчитываться исходя из максимальной массы 100 кг. Дозу не нужно пересчитывать на основе фактической массы на 8-й и 15-й день каждого цикла для группы А, если это не требуется стандартами учреждения.

[00548] В зависимости от вида и тяжести токсичности допускается снижение дозы до 1 мг/кг (уровень дозы - 1) и до 0,75 мг/кг (уровень дозы - 2). Субъектам, которым требуется снижение дозы, можно повторно увеличить дозу на 1 уровень (т. е. субъекты, у которых снижена доза до 0,75 мг/кг, можно повторно повысить только до 1 мг/кг) при условии, что токсичность не требует отмены исследуемого препарата и вернулась к исходному уровню или \leq степени 1. Если токсичность повторяется, повторная эскалация не допускается. Субъектам с АЕ роговицы ≥ 2 степени не разрешается повторно увеличивать дозу. EV не следует назначать субъектам с CrCl < 30 мл/мин. Рекомендации по изменению дозы при токсичности, связанной с EV, представлены в Таблице 6 и Таблице 7.

[00549] Прерывание дозирования в связи с другой токсичностью, связанной с EV, допускается по усмотрению исследователя. Перерывы в приеме дозы могут длиться до 8 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 8 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения. В случае прерывания приема график оценки ответа не будет скорректирован.

Таблица 6 Рекомендуемые изменения дозы при гематологической токсичности, связанной с энфортумабом ведотином *

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы.	Продолжайте на том же уровне дозы. При тромбоцитопении 2 степени приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или вернется к исходному уровню, затем возобновите лечение в той же дозе.	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень дозы. Переливание или факторы роста могут быть использованы в соответствии с рекомендациями учреждения.	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем уменьшите дозу на 1 уровень дозы и возобновите лечение или прекратите его по усмотрению исследователя. Переливание или факторы роста могут быть использованы в соответствии с рекомендациями учреждения. При анемии следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

*Примечание: гематологическая токсичность относится к анемии, тромбоцитопении, нейтропении и фебрильной нейтропении.

Таблица 7 Рекомендуемые изменения дозы при негематологической токсичности, связанной с энфортумабом ведотином

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы. Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**	Продолжать в той же дозе, за исключением случаев невропатии 2 степени или АЕ роговицы. При невропатии 2 степени или АЕ роговицы приостановите прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или вернется к	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень дозы.* При невропатии степени 3 или АЕ	При АЕ 4 степени прекратить лечение.* Рвота и/или диарея степени 4, которые улучшаются до \leq степени 2 в течение 72 часов при поддерживающем лечении не требует прекращения лечения.

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	<p>исходному уровню, а затем возобновите лечение в той же дозе. При повторном возникновении невропатии степени 2 или АЕ роговицы приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1, а затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы и возобновить лечение.</p> <p>Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**</p>	<p>роговицы прекратить лечение.</p> <p>При гипергликемии степени 3/повышенном уровне глюкозы в крови приостановить лечение EV. Возобновить лечение после того, как гипергликемия/повышенный уровень глюкозы в крови улучшится до \leq степени 2 и субъект станет клинически и метаболически стабильным.</p> <p>Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**</p>	

АЕ: нежелательные явления; EV: энфортумаб ведотин

* Электролитный дисбаланс/лабораторные нарушения 3/4 степени, которые не связаны с клиническими последствиями и/или корректируются с помощью добавок/соответствующего лечения в течение 72 часов после их появления, не требуют прекращения лечения (например, гиперурикемия 4 степени). Сыпь степени 3, которая не ограничивает самообслуживание в повседневной жизни или связана с инфекцией, требующей системных антибиотиков, не требует прерывания лечения, при условии, что симптомы не являются тяжелыми и их можно контролировать с помощью поддерживающей терапии.

(xii) Сравнительное лекарственное средство(а)

[00550] Как правило, лечение химиотерапевтическими препаратами сравнения (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин) следует приостановить при гематологической

токсичности 4 степени, связанной с лекарственными препаратами, и при негематологической токсичности ≥ 3 степени, а последующие дозы следует изменить в соответствии с таблицей 15. Рекомендации по изменению рекомендуемой дозы для субъектов, получающих доцетаксел, паклитаксел или винфлунин, подробно описаны ниже. Изменения дозы также следует рассматривать в соответствии с местными этикетками продукта или сводкой характеристик продукта (SmPC) и институциональными рекомендациями. При гематологической токсичности ≥ 3 степени, связанной с доцетакселом, паклитакселом или винфлунином, можно использовать трансфузии или факторы роста в соответствии с рекомендациями учреждения.

(а) Доцетаксел: доза, способ введения и модификация дозы

[00551] Доцетаксел будет вводиться внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Начальная доза доцетаксела 75 мг/м^2 будет вводиться в течение 60 минут или по местным показаниям. Для получения дополнительных указаний по дозировке доцетаксела см. местную этикетку продукта или инструкции по медицинскому применению и учреждениям для доцетаксела.

[00552] Доцетаксел не следует выбирать в качестве препарата для сравнения с субъектами, у которых общий билирубин $> \text{ULN}$ или если AST и/или ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$ при повышении уровня щелочной фосфатазы $> 2,5 \times \text{ULN}$. Субъекты с повышенным уровнем билирубина или аномалиями трансаминаз одновременно с щелочной фосфатазой подвергаются повышенному риску развития нейтропении степени 4, фебрильной нейтропении, инфекций, тяжелой тромбоцитопении, тяжелого стоматита, тяжелой кожной токсичности и токсической смерти. Доцетаксел также не следует назначать лицам с числом нейтрофилов $< 1500 \text{ клеток/мм}^3$. Сообщалось о тяжелой задержке жидкости после терапии доцетакселом.

[00553] Субъекты должны пройти премедикацию кортикостероидами в соответствии с руководящими принципами учреждения перед каждым введением доцетаксела. Субъекты с ранее существовавшими выпотами должны находиться под пристальным наблюдением с первой дозы на предмет возможного обострения выпотов. Субъектов, у которых развился периферический отек, можно лечить стандартными мерами, например ограничением соли, пероральным диуретиком(ами). Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения.

[00554] Изменения дозы, не указанные в Таблице 8 (например, тяжелые или

кумулятивные кожные реакции), также следует учитывать в соответствии с местной этикеткой продукта или инструкцией по применению и нормативными документами.

Таблица 8 Рекомендуемые изменения дозы для субъектов, получающих доцетаксел

Токсичность	Степень	Возникновение	Поддержани е лечения	Модификация дозы	Прекращение лечения
Периферическая невропатия	Степень 1, 2		№	60 мг/м ²	Н/Д
	Степень 3, 4		Да	Н/Д	Прекратить при появлении
Нейтропеническая лихорадка (определяемая как T ≥ 100,5°F (38,1°C) и ANC ≤ 1000/L)		1	Продлить лечение до ANC ≥ 1500/L	60 мг/м ²	
		2	Продлить лечение до ANC ≥ 1500/L	50 мг/м ²	
		3	Да	Н/Д	Да

ANC: абсолютное число нейтрофилов; Н/Д = нет данных; T: температура

(b) Винфлунин: доза, способ введения и модификация дозы

[00555] Винфлунин вводится внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Начальная доза винфлунина 320 мг/м² будет вводиться в течение 20-минутного периода (или в соответствии с местными требованиями), если иное не указано ниже. При PS WHO/ECOG ≥ 1 или PS ECOG 0 и предшествующем облучении таза, лечение винфлунином следует начинать в дозе 280 мг/м². При отсутствии какой-либо гематологической токсичности во время первого цикла, вызывающей отсрочку лечения или снижение дозы, доза может быть увеличена до 320 мг/м² каждые 21 день для последующих циклов.

[00556] У субъектов с умеренной почечной недостаточностью (40 мл/мин ≤ CrCl ≤ 60 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 280 мг/м² один раз в 21-дневный цикл. У субъектов с почечной недостаточностью (30 мл/мин ≤ CrCl < 40 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 250 мг/м² один раз в 21-дневный цикл. Рекомендуемая доза винфлунина составляет 250 мг/м² один раз в 21-дневный цикл у субъектов с легким нарушением функции печени (класс A по Чайлд-Пью).

[00557] Дозы, рекомендуемые для пациентов ≥ 75 лет, следующие:

- у субъектов в возрасте от 75 до 80 лет доза винфлунина составляет 280 мг/м² каждый 21-дневный цикл.
- у субъектов в возрасте 80 лет и старше доза винфлунина составляет 250 мг/м² каждый 21-дневный цикл.

[00558] Для получения дополнительных указаний по дозировке винфлунина см. местную этикетку продукта или инструкции по медицинскому применению и учреждениям для винфлунина.

[00559] Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения. См. этикетку одобренного продукта для конкретных изменений дозы для субъектов, получающих винфлунин.

(с) Паклитаксел: доза, способ введения и модификация дозы

[00560] Исследуемое лечение паклитакселом следует вводить внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла после завершения всех процедур/оценок. Начальная доза паклитаксела 175 мг/м^2 будет вводиться в виде внутривенной инфузии в течение 3 часов или по местной потребности. См. рекомендации по корректировке начальной дозы. Для получения дополнительных указаний по дозировке паклитаксела см. местную этикетку продукта или инструкции по медицинскому применению и учреждениям для паклитаксела.

[00561] Все субъекты должны пройти премедикацию перед введением паклитаксела в соответствии с руководящими принципами учреждения, чтобы предотвратить тяжелые реакции гиперчувствительности. Такая премедикация может состоять из 20 мг дексаметазона перорально, вводимого приблизительно за 12 и 6 часов до паклитаксела, дифенгидрамина (или его эквивалента) 50 мг внутривенно за 30–60 минут до паклитаксела и циметидина (300 мг) или ранитидина (50 мг) внутривенно за 30–60 минут до паклитаксела. Соответствующий режим премедикации может быть определен исследователем.

[00562] Паклитаксел не следует назначать пациентам с исходным числом нейтрофилов менее 1500 клеток/мм^3 . Субъектов не следует повторно лечить последующими циклами паклитаксела до тех пор, пока нейтрофилы не восстановятся до уровня $> 1500 \text{ клеток/мм}^3$, а тромбоциты не восстановятся до уровня $> 100000/\text{мм}^3$. Тяжелые нарушения проводимости были зарегистрированы у $< 1\%$ пациентов во время терапии паклитакселом и в некоторых случаях требовали установки кардиостимулятора. Если у субъекта развиваются значительные нарушения проводимости во время инфузии паклитаксела, следует назначить соответствующую терапию и проводить постоянный кардиологический мониторинг во время последующей терапии паклитакселом.

[00563] При легкой степени печеночной недостаточности (общий билирубин $\geq 1,25 \text{ ВГН}$) назначение паклитаксела следует начинать с дозы 135 мг/м^2 .

[00564] Рекомендации по изменению рекомендуемой дозы для субъектов, получающих

паклитаксел, подробно описаны в Таблице 9 ниже. Изменения дозы также следует рассматривать в соответствии с местной этикеткой продукта или SmPC и институциональными рекомендациями.

[00565] Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения.

Таблица 9 Рекомендуемые изменения дозы для субъектов, получающих паклитаксел

Токсичность	Степень	Возникновение	Поддержание лечения	Модификация дозы	Прекращение лечения
Периферическая невропатия	Степень 1, 2		№	135 мг/м ²	Н/Д
	Степень 3, 4		Да	Н/Д	Приостановить лечение или прекратить его при появлении
Нейтропенический лихорадка (определяется как T ≥ 100,5 °F (38,1 °C) и ANC ≤ 1000/L)		1	Приостановить, до ANC ≥ 1500/L	135 мг/м ²	
		2	Приостановить, до ANC ≥ 1500/L	100 мг/м ²	
		3	да	Н/Д	Да

Н/Д: нет данных; Т: температура

(xiii) Критерии прекращения

[00566] Прекращение лечения применяется к субъекту, который включен в исследование и для которого исследуемое лечение прекращается безвозвратно по любой причине.

[00567] Субъект может отказаться от исследуемого лечения и/или исследования по любой причине и в любое время без объяснения причин и без штрафа или ущерба. Исследователь также может в любой момент прекратить участие субъекта в исследовании или прекратить его участие в исследовании, если этого требует клиническое состояние субъекта. Если субъект выбывает из исследования из-за продолжающегося нежелательного явления (АЕ) или нерешенного лабораторного результата, который значительно выходит за пределы референтного диапазона, исследователь будет пытаться обеспечить последующее наблюдение до тех пор, пока состояние не стабилизируется или перестанет быть клинически значимым.

[00568] Ниже приведены критерии прекращения лечения для отдельных субъектов:

- У субъекта прогрессирует радиологическое заболевание.
- Субъекту необходимо пройти еще одно системное противораковое лечение основного или нового рака.
- У субъекта развивается неприемлемая токсичность.
- Субъект женского пола беременеет.
- Исследователь решает, что прекращение исследования отвечает интересам субъекта.
- Субъект отказывается от дальнейшего лечения.
- Субъект не соблюдает протокол на основании оценки исследователя или медицинского наблюдателя.
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по его местонахождению.
- Смерть.

[00569] Субъекты, прекратившие лечение до радиологического прогрессирования заболевания, вступят в период наблюдения после лечения и продолжат проходить визуализирующие оценки каждые 56 дней (± 7 дней) до тех пор, пока PFS1 не будет документально подтвержден радиологическим прогрессированием заболевания или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет ранее.

[00570] После PFS1 субъекты перейдут к периоду долгосрочного наблюдения и будут наблюдаться в соответствии с руководящими принципами учреждения, но не реже, чем каждые 3 месяца с даты последующего визита для определения статуса выживания и прогрессирования терапии следующей линии до тех пор, пока не будет документально подтвержден PFS2 или субъект начинает другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00571] Затем субъекты вступят в период последующего наблюдения за выживанием. Субъекты будут отслеживаться каждые 3 месяца для определения статуса выживания до тех пор, пока не будет выполнен какой-либо из критериев прекращения для OS. Субъект будет исключен из периода наблюдения после лечения OS, если произойдет любое из следующих явлений:

- Субъект отказывается от дальнейшего участия в исследовании (т. е. отзывает согласие).
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по его местонахождению.

- Смерть.
- Прекращение исследования

(xiv) Ограничения или требования сопутствующих лекарственных средств:

[00572] Если исследователь определяет, что какое-либо из следующих лекарственных средств считается необходимым для оказания надлежащей медицинской помощи субъекту, субъект должен быть отстранен от дальнейшего применения исследуемого лечения:

- Другие исследуемые лекарственные средства
- Химиотерапия или другие препараты, предназначенные для противоопухолевой активности. Это не относится к субъектам с раком молочной железы в анамнезе, получающим адъювантную эндокринную терапию, или к субъектам, получающим средства, предназначенные для лечения метастазов в кости (например, бисфосфонаты или ингибиторы лиганда RANK).
- Лучевая терапия
- Примечание. Лучевая терапия симптоматического одиночного поражения или кости может быть рассмотрена в исключительных случаях в каждом конкретном случае после консультации со Спонсором. Радиационное поражение должно быть нецелевым поражением в соответствии с RECIST V1.1, и у субъекта должно быть явное измеримое заболевание вне поля облучения.

[00573] Группа А (энфортумаб ведотин)

- Субъекты, которые получают сильные ингибиторы цитохрома Р450 (СУР) 3А4 или ингибиторы Р-рг одновременно с ЕУ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет побочных реакций.

[00574] Группа В (доцетаксел)

- Одновременное применение препаратов, сильно ингибирующих или индуцирующих СУР3А4, может повлиять на экспозицию доцетаксела, и его следует избегать.

[00575] Группа В (винфлунин)

- Следует избегать сильных ингибиторов или индукторов ферментов СУР3А4 у пациентов, получающих винфлунин.
- Следует избегать применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT/QTc.

[00576] Группа В (паклитаксел)

- Следует соблюдать осторожность при одновременном применении паклитаксела с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 и CYP2C8.

[00577] Информацию об ограничениях или требованиях к сопутствующим препаратам для доцетаксела, паклитаксела и винфлунина см. в листке-вкладыше.

(xv) Продолжительность лечения

[00578] Субъектам будет разрешено получать EV или препарат сравнения до тех пор, пока не будут соблюдены критерии прекращения, или после прекращения исследования, или завершения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

(xvi) Конечные точки для оценки

[00579] Первичные

- ОВ

[00580] Вторичные

- PFS1 по RECIST V1.1
- ORR (полный ответ (CR) + PR) по RECIST V1.1
- DCR (CR + PR + стабильное заболевание (SD)) по RECIST V1.1
- DOR по RECIST V1.1
- Переменные безопасности (например, АЕ, лабораторные анализы, показатели жизненно важных функций, электрокардиограмма в 12 отведениях и PS ECOG)
- Параметры QOL и PRO (QLQ-C30 и EQ-5D-5L)

[00581] Изучаемые

- Исследовательские геномные и/или другие биомаркеры в опухолевой ткани и в периферической крови, которые могут коррелировать с исходом лечения, включая экспрессию нектин-4
- Выбранные концентрации TAb, ADC и MMAE в плазме или сыворотке
- Склонность АТА к EV
- PFS2 по RECIST V1.1
- HRU

(xvii) Статистические методы:

[00582] Приблизительно 600 субъектов будут рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы лечения: группа А (EV) и группа В (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин).

Рандомизация будет стратифицирована по:

- Метастазы в печень (да/нет)
- PS ECOG (0 против 1)

- Регионы мира (США, Западная Европа и остальной мир)

(a) Обоснование размера выборки

[00583] Приблизительно 600 субъектов (с 10 % процентом отсева и 1 промежуточным анализом) будут рандомизированы в соотношении 1:1 для получения EV или химиотерапии.

- Первичная конечная точка: OS
- Односторонняя 2,5 % ошибка типа I; 85 % мощность
- Допущение OS: отношение рисков (HR) = 0,75 (медиана OS 10,7 м против 8 м, для EV против группы химиотерапии)
- Формальный промежуточный анализ эффективности будет проведен, когда произойдет примерно 65 % смертей.
- Первичный анализ будет происходить примерно при 439 явлениях OS.

[00584] Для запланированного промежуточного анализа эффективности групповой последовательный план с использованием границ О'Брайена-Флеминга, реализованный по методу Лан-ДеМетса, будет использоваться для контроля общей односторонней ошибки 0,025 типа I. Если промежуточный анализ демонстрирует статистически значимый исход для EV по эффективности, исследование может быть остановлено и завершено из-за эффективности.

[00585] Полный набор для анализа (FAS) будет использоваться для анализа эффективности OS и PFS1. Все рандомизированные субъекты будут включены в FAS. Для конечных точек времени до явления, включая логарифмический ранговый критерий OS и PFS1, стратифицированный факторами стратификации рандомизации, включая метастазы в печень, исходный уровень PS ECOG и регионы мира на исходном уровне, будет использоваться для сравнения двух групп лечения. Также будут представлены отношение рисков и соответствующий 95 % доверительный интервал из стратифицированной регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Медиана OS, PFS1 и DOR будут оцениваться с использованием метода Каплана-Мейера и будут сообщаться вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом по группе лечения.

[00586] ORR и DCR будут сравниваться между группами лечения с использованием теста Cochran-Mantel-Haenszel, стратифицированного с помощью тех же факторов стратификации, которые использовались при анализе времени до явления. Разница в частоте ответов между группами лечения будет оцениваться вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом.

(b) Безопасность

[00587] Набор для анализа безопасности (SAF) будет использоваться для анализа

Визит	Скрининг/исходный уровень 1			Каждый цикл			Окончание лечения 21	Последующее наблюдение 18	Последующее наблюдение после лечения	Последующее наблюдение после лечения	Последующее наблюдение за выживанием
	С -28 по -1 дни	С -7 по -1 дни	День 1	День 8 группа А (только А)	День 15 группа А (только А)	Каждые 5 дней	Дата последней дозы	Дата последней дозы +30 дней	Каждые 56 дней	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца
Исходные данные	Н/Д	Н/Д	±3 дня	±3 дня	±3 дня	±7 дней	+7 дней	+7 дней	±7 дней	±7 дней	±7 дней
Оформленное согласие											
Медицинский анамнез и анамнез заболевания	X										
Подтверждение права			X								
Образец опухолевой ткани ²	X										
Сканирование мозга ³	X					X			X		
Сканирование кости ⁴	X					X			X		
Образец крови РGx (необязательно)		X									
Тест сыворотки/мочи на беременность		X	X				X	X	X ⁵	X ⁵	X ⁵

Визит	Скрининг/исходный уровень 1		Каждый цикл				Окончание лечения 21	Последующее наблюдение 18	Последующее наблюдение после лечения	Последующее наблюдение после того лечения	Последующее наблюдение за выживанием
	С -28 по -1 дни	С -7 по -1 дни	День 1	День 8 (только А)	День 15 (только А)	Каждые 56 дней	Дата последней дозы	Дата последней дозы +30 дней	Каждые 56 дней	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца
Исходные данные	Н/Д	Н/Д	±3 дня	±3 дня	±3 дня	±7 дней	+7 дней	+7 дней	±7 дней	±7 дней	±7 дней
Окно визитов	Н/Д	Н/Д	±3 дня	±3 дня	±3 дня	±7 дней	+7 дней	+7 дней	±7 дней	±7 дней	±7 дней
Группа А: введение EV – 28-дневный цикл 13			X	X	X						
Группа В: Введение доцетаксела/паклитаксела/винфлурина – 21-дневный цикл 14			X								
Оценка изображения 15	X					X 15			X 19		
Последующая оценка терапии 20							X	X	X	X	
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X	X	X			
АЕ	X	X	X	X	X	X	X	X			
Качество жизни (QOL) 16		X	X				X	X			
Использование ресурсов здравоохранения (HRU) 22			X 22				X	X			

Визит	Скрининг/исходный уровень 1		Каждый цикл			Окончание лечения 21	Последующее наблюдение 18	Последующее наблюдение после лечения	Последующее наблюдение после лечения	Последующее наблюдение за выживанием
Исходные данные	С -28 по -1 дни	С -7 по -1 дни	День 1	День 8	Каждые 8	Дата последней дозы	Дата последней дозы +30 дней	Каждые 56 дней	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца
Окно визитов	Н/Д	Н/Д	±3 дня	±3 дня	±3 дня	±7 дней	+7 дней	±7 дней	±7 дней	±7 дней
Общая выживаемость 17							X	X	X	X

АЕ: нежелательное явление; ALT: аланинтрансаминаза; АСТ: аспаратаминотрансфераза; CR: полный ответ; КТ: компьютерная томография; ЭКГ: электрокардиограмма; PS ECOG: Статус работы Восточной кооперативной онкологической группы; EORTC-QLQ-C30: Основная анкета качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака; EOT: окончание лечения; EQ-5D-5L: 5-направленный 5-уровневый опросник EuroQOL; EV: энфортумаб ведотин; HRU: использование ресурсов здравоохранения; МРТ: магнитно-резонансная томография; Н/Д: нет данных; PD: прогрессирующее заболевание; PFS1: выживаемость без прогрессирования на исследуемой терапии; PGx: фармакогенетический анализ; PR: частичный ответ; QOL: качество жизни; RECIST: критерии оценки ответа при солидных опухолях

1. Период скрининга 28 дней. Субъекты могут проходить скрининговые оценки один раз. Если во время скрининга проводится более 1 оценки, для определения права на участие следует использовать оценку, ближайшую к дате включения.
2. Архивная опухолевая ткань (из первичного или метастатического очага) для исследований биомаркеров должна быть доступна для предоставления Спонсору до начала исследуемого лечения. Если архивный образец опухолевой ткани недоступен, следует предоставить свежий образец ткани. Должен быть предоставлен блок ткани или не менее 10 и до 15 свежесрезанных неокрашенных заряженных предметных стекол.

3. Только при наличии клинических показаний на исходном уровне. Повторяйте в соответствии с клиническими показаниями или в соответствии со стандартом лечения на протяжении всего исследования.
4. Во время скрининга всем субъектам будет выполнено базовое сканирование костей (сцинтиграфия). Субъекты с положительным результатом сканирования костей на исходном уровне будут проходить сканирование костей каждые 56 дней (± 7 дней) на протяжении всего исследования или чаще, если это будет клинически показано. Субъекты должны пройти последующее сканирование костей, если это клинически показано, независимо от исходного статуса.
5. Только для всех женщин детородного возраста. Тест мочи или сыворотки на беременность будет выполнен на исходном уровне. Тест мочи или сыворотки на беременность будет затем повторяться в 1-й день каждого цикла перед введением EV или химиотерапии, во время ЕОТ и последующих посещений. После ЕОТ ежемесячный (± 7 дней) тест на беременность будет проводиться до 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата.
6. Полный медицинский осмотр и другие оценки, включая рост (только при скрининге); масс, PS ECOG и жизненно важные показатели (пульс, температура и артериальное давление) будут выполняться при скрининге. Физикальное обследование также будет проводиться в 1-й день каждого цикла и визита ЕОТ. Физикальное обследование повторяют только в первый день цикла 1, если наблюдаются клинически значимые изменения по сравнению со скринингом (по мнению исследователя). Во время последующих посещений и посещений ЕОТ физикальные осмотры могут быть более целенаправленными, но должны включать осмотр легких, брюшной полости, кожи и сердечно-сосудистой системы. Основные показатели жизнедеятельности и масса будут определяться в дни 1, 8 и 15 каждого цикла для группы А и в день 1 каждого цикла для группы В, а также при посещении ЕОТ. Показатели жизнедеятельности также будут выполняться во время последующего визита.
7. Биохимия: см. Раздел 6.1.6.5(iii) Лабораторные оценки. Амилаза и липаза будут собираться только при скрининге и в 1-й день каждого цикла. Все биохимические лабораторные тесты следует собирать в начале следующих временных точек: скрининг, цикл 1, день 1, цикл 1, день 8 (только группа А), цикл 1, день 15 (только группа А) и день 1 каждого последующего цикла. Если все биохимические лабораторные тесты были выполнены в течение 7 дней до первого дня

дозирования, их не нужно повторять в первый день цикла 1. Биохимические тесты будут отправлены в центральную лабораторию для анализа. Результаты местных лабораторий могут использоваться для определения приемлемости, если результаты скрининга из центральной лаборатории не доступны вовремя для запланированной рандомизации. В случае, если результаты центральной лаборатории, полученные после рандомизации, не соответствуют параметрам приемлемости, субъект по-прежнему будет считаться подходящим, если местные лаборатории соответствуют критериям приемлемости, и не будет считаться отклонением от протокола. Результаты местных лабораторных исследований, подтверждающие соответствие требованиям и решения о дозировке, должны быть внесены в клиническую базу данных. Если местная лаборатория будет использоваться для поддержки решений о дозировании, местные лабораторные тесты будут включать общий анализ крови (CBC) с дифференциальным анализом, глюкозой, креатинином сыворотки, ALT и AST. Дополнительные оценки могут проводиться централизованно или локально для мониторинга АЕ или в соответствии с требованиями по модификации дозы.

8. Если уровень HbA1c повышен ($\geq 6,5\%$), направьте пациента к соответствующему врачу во время цикла 1 для контроля уровня глюкозы.

9. Гематология: см. Раздел 6.1.6.5(iii) Лабораторные оценки. Гематологические анализы следует собирать в следующие временные точки: скрининг, цикл 1, день 1, цикл 1, день 8 (только группа А), цикл 1, день 15 (только группа А) и день 1 каждого последующего цикла. Если гематологические тесты были выполнены в течение 7 дней до первого дня дозирования, их не нужно повторять в день 1 цикла 1. Гематологические анализы будут отправлены в центральную лабораторию для анализа. Результаты местных лабораторий могут использоваться для определения приемлемости, если результаты скрининга из центральной лаборатории не доступны вовремя для запланированной рандомизации. В случае, если результаты центральной лаборатории, полученные после рандомизации, не соответствуют параметрам приемлемости, субъект по-прежнему будет считаться подходящим, если результаты местной лаборатории соответствуют критериям приемлемости; такие явления не будут считаться отклонениями от протокола. Результаты местных лабораторных исследований, подтверждающие соответствие требованиям и решения о дозировке, должны быть внесены в клиническую базу данных. Если местная лаборатория будет использоваться для поддержки решений

о дозировании, местные лабораторные тесты будут включать CBC с дифференциальным анализом, глюкозой, креатинином сыворотки, ALT и AST. Дополнительные оценки могут проводиться централизованно или локально для мониторинга АЕ или в соответствии с требованиями по модификации дозы.

10. ЭКГ будут считываться локально.
11. Требуется офтальмологическое обследование субъектов с недавними жалобами на глаза (в течение 3 месяцев после скрининга). Оценки должны включать следующее: остроту зрения, щелевую лампу, тонометрию и осмотр глазного дна с дилатацией. Допускается предварительное офтальмологическое обследование, проведенное в течение 3 месяцев после скрининга, при условии, что симптомы не были новыми после осмотра. Офтальмологические оценки должны проводиться в соответствии со стандартом медицинской помощи или по клиническим показаниям (например, у субъекта появляются новые или ухудшаются глазные симптомы). Обследование с помощью щелевой лампы ЕОТ требуется для субъектов, которые испытывают побочные эффекты роговицы во время исследования. Исследования ЕОТ с помощью щелевой лампы необходимо проводить через ≥ 4 недель после последней дозы. Дополнительные обследования глаз проводятся по клиническим показаниям.
12. Рандомизация будет разрешена, начиная с -3 дня, чтобы обеспечить премедикацию в группе В. Цикл 1. Лечение в день 1 должно проводиться в течение 3 дней после рандомизации.
13. EV будет вводиться в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Дозирование на основе массы рассчитывается с использованием фактической массы тела субъекта в 1-й день каждого цикла. Дозу не нужно пересчитывать на основе фактической массы на 8-й и 15-й день каждого цикла для группы А, если это не требуется стандартами учреждения. Между дозами EV должно пройти не менее 1 недели. Субъекты, получающие энфортумаб ведотин, должны находиться под наблюдением во время введения энфортумаба ведотина и в течение по меньшей мере 60 минут после инфузии в течение первых 3 циклов.
14. Доцетаксел, паклитаксел или винфлунин будут вводиться в 1-й день каждого 21-дневного цикла. Субъекты, получающие доцетаксел, паклитаксел или винфлунин, должны находиться под наблюдением во время введения исследуемого препарата и в течение по меньшей мере 30 минут после инфузии в течение первых 3 циклов.
15. Визуализация для групп А и В будет оцениваться на исходном уровне и каждые

56 дней (± 7 дней) на протяжении всего исследования. КТ с контрастированием (грудной клетки, брюшной полости и таза) является предпочтительным методом оценки опухоли. МРТ допустима, если субъекту противопоказаны местные стандартные методы или КТ (например, субъект имеет аллергию на контрастные вещества). Все другие одобренные RECIST методы сканирования, такие как рентген, являются необязательными. Для обеспечения сопоставимости скрининг и последующая оценка ответа должны выполняться с использованием идентичных методов. Один и тот же метод должен использоваться и оцениваться одним и тем же человеком в каждом случае, если это возможно. Методы оценки изображений, используемые на исходном уровне, должны использоваться на протяжении всего исследования.

16. Анкеты QOL (EORTC-QLQ-C30 и EQ-5D-5L) будут заполняться на исходном уровне (день от -7 до -1) и в день 1 каждой недели (+7 дней) в течение первых 12 недель, а затем каждые 12 недель после визита EOT и во время последующего визита. Сроки заполнения вопросника QOL должны быть рассчитаны на основе дозирования 1-го дня цикла 1. Если посещение происходит вне окна оценки, анкеты QOL все равно должны быть заполнены. Анкеты QOL будут заполняться субъектом дома на портативных устройствах до визита в клинику, за исключением исходного дня 1 первой недели. EOT и последующие визиты, на которых анкеты QOL будут заполнены субъектом в клинике.
17. Свяжитесь с субъектами в период последующего наблюдения за выживаемостью примерно каждые 3 месяца, чтобы получить информацию о статусе выживания до смерти субъекта или закрытия исследования. Дополнительные последующие контакты могут потребоваться по запросу спонсора для целей анализа.
18. Последующие оценки должны быть завершены до начала следующей терапии.
19. Если субъект прекращает прием исследуемого препарата до рентгенологического прогрессирования заболевания (т. е. PFS1), субъект должен продолжать проходить визуализирующие исследования (включая визуализацию головного мозга и костей при наличии показаний и сбор результатов измерений опухоли) каждые 56 дней (± 7 дней) в период последующего наблюдения после лечения, пока исследователь не задокументирует PFS1, или субъект не начнет другое лечение рака, в зависимости от того, что произойдет раньше.
20. После PFS1 субъекты будут наблюдаться в течение длительного периода наблюдения в соответствии с руководящими принципами учреждения, но не реже,

чем каждые 3 месяца, для подтверждения статуса выживания и сбора сведений о последующем противоопухолевом лечении и статусе прогрессирования до тех пор, пока не будет задокументирован PFS2 или субъект не начнет другое лечение рака, в зависимости от того, что наступит раньше. Телефонного контакта с субъектом достаточно для последующего наблюдения. Дополнительные последующие контакты могут потребоваться по запросу спонсора для целей анализа.

21. Посещение EOT произойдет в течение 7 дней после последней дозы или когда исследователь примет решение о прекращении лечения субъекта.
22. Анкеты HRU будут заполняться ежемесячно (день 1 каждые 4 недели (+7 дней)), начиная с 1-го дня 5-й недели (время рассчитывается на основе дозирования 1-го дня цикла), а также во время EOT и последующего визита. Анкеты HRU будут заполняться субъектом дома на портативных устройствах до визита в клинику, за исключением EOT и последующих посещений, при которых анкеты HRU будут заполняться субъектом в клинике.

Таблица 11 Временные точки сбора образцов крови на фармакокинетику, АТА и биомаркеры — Группа А

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Кровь				
					Фармакокинетика	АТА	Биомаркеры		
							Плазма крови		МКПК
						Цитокины	ис ДНК	Иммуно-фенотипирование	
Цикл 1	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X	X	X	X	X
		Конец инфузии	В течение 15 минут	КОНЕЦ инфузии	X				
	День 8	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X		X		X
		Конец инфузии	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X		X		X
Цикл 2	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X	X	X	X	X
		Конец инфузии	в течение 15 минут	КОНЕЦ инфузии	X				
Последующие циклы дозирования	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X ^A	X ^A	X ^B	X ^C	X ^B

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Кровь				
					Фармакокинетика	АТА	Биомаркеры		
							Плазма крови		МКПК
							Цитокины	цс ДНК	Иммуно-фенотипирование
ия									
Окончание лечения (дата последней дозы + 7 дней)					X	X	X	X	X
Последующее наблюдение (дата последней дозы +30 дней)					X	X			

АТА: антитерапевтические антитела; РВМС: мононуклеарные клетки периферической крови; цсДНК: циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота

А. Фармакокинетика и АТА: Предварительная доза цикла 3, 4 и каждый цикл с четным номером после него.

В. Цитокины и иммунофенотипирование: только перед циклами 3 и 4

С. цсДНК: вводите дозу только перед каждым циклом с четным номером (например, цикл 4, 6 и т. д.)

Таблица 12 Временные точки сбора проб крови на биомаркеры — Группа В

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Биомаркеры		
					Плазма крови		МКПК
					Цитокины	цс ДНК	Иммуно-фенотипирование
Цикл 1	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X	X	X
Цикл 2	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X	X	X
Последующие циклы дозирования	День 1	До введения дозы	в течение 24 часов	НАЧАЛО инфузии	X ^B	X ^A	X ^B

Окончание лечения (дата последней дозы + 7 дней)	X	X	X
--	---	---	---

цс ДНК: циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота; РВМС: моноклеарные клетки периферической крови

А. цсДНК: вводите дозу только перед каждым циклом с четным номером (например, цикл 4, 6 и т. д.)

В. Цитокины и иммунофенотипирование: только перед циклами 3 и 4

6.1.3 ЦЕЛЬ(И), ДИЗАЙН И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1.3.1 Цель(и) исследования

(i) Первичная цель

[00590] Сравнить OS пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших EV, с OS пациентов, получавших химиотерапию.

(ii) Второстепенные цели

[00591] Сравнить выживаемость без прогрессирования на исследуемой терапии (PFS1) в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) V1.1 субъектов, получавших EV, с пациентами, получавшими химиотерапию.

[00592] Сравнить общую частоту ответа (ORR - overall response rate) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией

[00593] Сравнить продолжительность ответа (DOR - duration of response) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией

[00594] Сравнить показатель контроля заболевания (DCR - disease control rate) по RECIST V1.1 EV с химиотерапией.

[00595] Оценить безопасность и переносимость EV

[00596] Оценить параметры качества жизни (QOL - quality of life) и результаты, о которых сообщают пациенты (PRO - Patient Reported Outcomes).

(iii) Поисковые цели

[00597] Исследовательские геномные и/или другие биомаркеры в опухолевой ткани и в периферической крови, которые могут коррелировать с исходом лечения, включая экспрессию нектин-4

[00598] Для оценки фармакокинетики EV (TAb, ADC и MMAE)

[00599] Оценить частоту встречаемости АТА

[00600] Оценить PFS по оценке RECIST V1.1 путем обзора исследователем следующей линии терапии (PFS2) у субъектов, получавших EV, по сравнению с доцетакселом, паклитакселом или винфлунином.

[00601] Использование ресурсов здравоохранения (HRU)**6.1.3.2** Дизайн исследования и обоснование дозы**(i)** Дизайн исследования

[00602] Это глобальное открытое рандомизированное исследование фазы 3 с участием взрослых субъектов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые получали химиотерапию, содержащую платину, и у которых наблюдалось прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения ингибитором иммунных контрольных точек. Субъекты, прекратившие лечение CPI из-за токсичности, имеют право на участие при условии, что у них есть признаки прогрессирования заболевания после прекращения.

[00603] Приблизительно 600 субъектов будут рандомизированы для получения EV (группа А) или химиотерапии (группа В) в соотношении 1:1. Субъекты будут стратифицированы в соответствии со следующим: статусом работы Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS), регионами мира и метастазами в печени.

[00604] OS является основной конечной точкой. OS определяется как время от рандомизации до даты смерти. Вторичные конечные точки включают PFS1, ORR, DOR, DCR, безопасность и QOL/PRO.

[00605] Субъекты в группе А будут получать EV в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Субъекты в группе В будут получать доцетаксел, паклитаксел или винфлунин по решению исследователя до рандомизации, (винфлунин является препаратом сравнения только в странах, где он одобрен для лечения уротелиального рака) в 1-й день каждого 21-дневного цикла. В контрольной группе общая доля субъектов, получающих винфлунин, будет ограничена приблизительно 35 %. Субъекты будут продолжать получать исследуемое лечение до тех пор, пока не будет достигнуто прогрессирование радиологического заболевания, как определено по оценке исследователя, или другие критерии прекращения, или после прекращения исследования, или завершения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Пересечение во время исследования не допускается. Субъектам, назначенным на группу химиотерапии, не будет разрешено переключаться на другое химиотерапевтическое лечение во время исследуемого лечения. Это исследование будет состоять из трех фаз: скрининг, лечение и последующее наблюдение.

[00606] Скрининг будет проводиться за 28 дней до рандомизации. Оценки скрининга могут быть повторены в течение 28-дневного периода скрининга.

[00607] Субъекты не должны быть «неудачными при скрининге» в IRT и повторно включены в скрининг с новым идентификатором субъекта, если субъект зарегистрирован в течение 28-дневного окна с момента подписания информированного согласия. Если с даты подписания информированного согласия прошло более 28 дней, субъект должен считаться не прошедшим скрининг в IRT. Необходимо подписать новое согласие, и субъект должен пройти скрининг с новым идентификатором субъекта. Субъекты могут быть повторно скринированы только один раз.

[00608] Субъекты начнут с цикла 1 и перейдут к последующим 21-дневным или 28-дневным циклам до тех пор, пока не будет выполнен один из критериев прекращения, или по завершении исследования, или по завершении исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Цикл лечения определяется как 28 дней для группы А и 21 день для группы В.

[00609] Субъекты будут оцениваться на предмет ответа в соответствии с RECIST V1.1. Визуализация для обеих групп будет проводиться на исходном уровне и каждые 56 дней (\pm 7 дней) с момента первой дозы исследуемого препарата на протяжении всего исследования до тех пор, пока PFS1 не будет документально подтвержден рентгенологическим прогрессированием заболевания или субъект выбывает из-под наблюдения, умирает, отказывается от участия в исследовании или начинает последующую противораковую терапию. Визуализация на исходном уровне, выполненная до получения информированного согласия, может использоваться в качестве стандарта медицинской помощи, если она выполняется в течение 28 дней до рандомизации. Всем субъектам будет проведено сканирование костей (сцинтиграфия) при скрининге/исходном уровне. Субъекты с положительным результатом сканирования костей на исходном уровне будут проходить сканирование костей каждые 56 дней (\pm 7 дней) на протяжении всего исследования или чаще, если это будет клинически показано. Субъекты должны пройти последующее сканирование костей, если это клинически показано, независимо от исходного статуса. Сканирование головного мозга (компьютерная томография (КТ) с контрастом/магнитно-резонансная томография (МРТ)) будет проводиться только в том случае, если это будет клинически показано при скрининге/исходном уровне, и повторяться по клиническим показаниям или в соответствии со стандартом лечения на протяжении всего исследования.

[00610] Оценки QOL и PRO будут собираться в моменты времени, указанные в протоколе, у всех рандомизированных субъектов. Будут использоваться следующие утвержденные инструменты: Опросник качества жизни Европейской организации по

исследованию и лечению рака (EORTC) (QLQ-C30) и 5-мерный 5-уровневый опросник EuroQOL (EQ-5D-5L). Информация HRU будет собираться в моменты времени, указанные в протоколе, с особым вниманием к количеству субъектов, у которых есть незапланированное использование ресурсов здравоохранения, связанных с клиническими или АЕ от субъектов, назначенных на группы лечения А и В.

[00611] Образцы крови для фармакокинетики и АТА будут собираться на протяжении всего исследования у субъектов, рандомизированных в группу А. Для измерения концентраций EV ADC и монометилауристатин Е (ММАЕ) в сыворотке или плазме и для оценки АТА будут использоваться утвержденные анализы. Фармакокинетические образцы не будут собираться у субъектов, рандомизированных в группу В. Образцы для поисковых биомаркеров будут собираться в моменты времени, указанные в протоколе.

[00612] После прекращения приема исследуемого препарата субъекты будут проходить контрольный визит через 30 дней (+ 7 дней) после приема последней дозы препарата для оценки безопасности. Если субъект прекращает прием исследуемого препарата до рентгенологического прогрессирования заболевания (т.е., PFS1), субъект должен войти в период последующего наблюдения после лечения и продолжать проходить оценку изображений каждые 56 дней (\pm 7 дней) до тех пор, пока не будет задокументирован PFS1 или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00613] После PFS1 субъекты будут проходить длительный период наблюдения, и за ними будут наблюдать в соответствии с руководящими принципами учреждения, но не реже, чем каждые 3 месяца с даты последующего визита для определения статуса выживания и статуса прогрессирования при последующей терапии (т.е. PFS2).

[00614] Субъекты будут наблюдаться до тех пор, пока не будет задокументирован PFS2 или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше. Вся последующая противораковая терапия, включая дату и место прогрессирования PFS2, будет записана в форме истории болезни.

[00615] После PFS2 субъекты вступят в период последующего наблюдения за выживаемостью, и каждые 3 месяца их будут наблюдать за статусом выживаемости до смерти, потери для последующего наблюдения, отзыва согласия на исследование или прекращения исследования спонсором. Ожидается, что это исследование завершится после завершения окончательного анализа выживаемости. Субъекты будут иметь право на продолжение лечения в этом исследовании до тех пор, пока они не будут соответствовать критерию прекращения, как указано в Разделе 6.1.7 «Прекращение», или после

прекращения исследования, или завершения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00616] Будет создан НКМД для надзора за безопасностью и запланированным промежуточным анализом эффективности, который будет проводиться после наблюдения не менее 285 явлений OS (около 65 % от общего числа запланированных явлений). Первичный анализ будет происходить при 439 явлениях OS. НКМД может рекомендовать спонсору прекратить исследование, изменить его или продолжить без изменений на основании текущих обзоров данных о безопасности и промежуточного анализа эффективности. Более подробная информация будет изложена в уставе IDMC.

(ii) Обоснование дозы

(a) Энфортумаб ведотин

[00617] EV будет вводиться в дозе 1,25 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. Эта доза и режим продемонстрировали приемлемый профиль безопасности и обнадеживающую клиническую активность в исследовании фазы 1, в котором оценивались возрастающие уровни доз 0,5, 0,75, 1 и 1,25 мг/кг, с расширением когорт на уровни дозы 0,75, 1 и 1,25 мг/кг. Максимально переносимая доза (MTD) в этом исследовании не была достигнута. При уровне дозы 1 мг/кг наблюдались 2 дозолIMITирующие токсичности (dose-limiting toxicities - DLT): прокталгия 3 степени (позже измененная исследователем на 2 степень), предположительно связанная с отзывом облучения, и гиперурикемия 4 степени без клинических последствий. При дозе 1,25 мг/кг DLT не наблюдалось, а дозы выше 1,25 мг/кг не тестировались.

[00618] Частота некоторых из наиболее частых АЕ, связанных с приемом лекарственных средств, таких как диарея и сыпь, хотя в основном 1–2-й степени тяжести и поддающихся клиническому лечению, увеличивалась с повышением уровня дозы.

[00619] Кроме того, снижение дозы из-за нежелательных явлений было более частым для 1,25 мг/кг по сравнению с более низкими уровнями доз. Оценка безопасности как пациентов с метастатическим уротелиальным раком, так и пациентов с неметастатическим уротелиальным раком показала, что частота всех ТЕАЕ, АЕ, приводящих к отмене, и ТЕАЕ 3–4 степени были сопоставимы для всех уровней доз.

[00620] В то время как все дозы EV демонстрировали активность, доза 1,25 мг/кг была связана с самой высокой активностью и имела приемлемый профиль безопасности.

[00621] На основании фармакокинетических данных исследования фазы 1 период полувыведения EV составляет ~ 1-2 дня. Не наблюдалось заметного (<30 %)

внутрициклового накопления ADC при текущем режиме дозирования (в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла) при любом уровне дозы. Наблюдалось минимальное (<50 %) внутрициклового накопление MMAE. Ожидается, что схема дозирования в исследовании будет поддерживать воздействие ADC в течение каждого 28-дневного цикла, способствуя благоприятному балансу активности и безопасности, как это наблюдалось в исследовании фазы 1.

[00622] Таким образом, режим дозирования 1,25 мг/кг в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла, предложенный для этого исследования, продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и стимулировал клиническую активность, которая была выше, чем при более низких уровнях доз.

(b) Компараторы

[00623] Не существует общепринятого стандарта лечения после лечения СР1 в отношении местно-распространенного или mUC; однако до утверждения СР1 таксаны обычно использовались после терапии на основе платины, как это рекомендовано в руководствах по лечению. Кроме того, винфлуниин одобрен в Европе для лечения mUC после неэффективности предшествующей схемы на основе платины или предшествующей схемы на основе платины.

[00624] KEYNOTE-045 - многоцентровое рандомизированное исследование с активным контролем у пациентов с местнораспространенным или mUC с прогрессированием заболевания во время или после платиносодержащей химиотерапии, сравнивали пембролизумаб с паклитакселом, доцетакселом или винфлунином по выбору исследователя каждые 3 недели. Bellmunt J, *et al.*, *N Engl J Med.* 2017;376:1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683.

[00625] Несмотря на то, что в этих условиях отсутствуют маркированные рекомендации по дозированию таксанов, это единственное крупное рандомизированное исследование, в котором сообщаются комбинированные данные о выживаемости для этих агентов, поэтому в текущем исследовании 3 фазы энфортумаба по сравнению с химиотерапией будет использоваться тот же выбор препаратов сравнения и их соответствующие дозы. Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии в исследовании KEYNOTE-045, получали паклитаксел (175 мг/м²), доцетаксел (75 мг/м²) или винфлуниин (320 мг/м²), вводимые внутривенно каждые 3 недели. Общая доля субъектов, получавших винфлуниин в контрольной группе, была ограничена приблизительно 35 % (протокол KEYNOTE).

6.1.3.3 Конечные точки

(i) Первичные конечные точки

- [00626] ОВ
- (ii) Вторичные конечные точки
- [00627] PFS1 по RECIST V1.1
- [00628] ORR (CR + PR) по RECIST V1.1
- [00629] DCR (CR + PR + SD) по RECIST V1.1
- [00630] DOR по RECIST V1.1
- [00631] Переменные безопасности (например, АЕ, лабораторные анализы, показатели жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях и ECOG PS)
- [00632] Параметры QOL и PRO (QLQ-C30 и EQ-5D-5L)
- (iii) Поисковые конечные точки
- [00633] Исследовательские геномные и/или другие биомаркеры в опухолевой ткани и в периферической крови, которые могут коррелировать с исходом лечения, включая экспрессию нектин-4
- [00634] Концентрации TAb, ADC и MMAE в плазме или сыворотке
- [00635] Склонность АТА к EV
- [00636] PFS2
- [00637] HRU

6.1.4 ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

6.1.4.1 Отбор исследуемой популяции

[00638] Пациенты с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, ранее получавшие химиотерапию на основе препаратов платины и ингибитора иммунных контрольных точек (CPI).

6.1.4.2 Критерии включения

[00639] Субъект имеет право на участие в исследовании, если выполняются все следующие условия:

[00640] Институциональный наблюдательный совет (IRB)/Независимый комитет по этике (IEC), утвердившие письменное информированное согласие и формулировку конфиденциальности в соответствии с национальным законодательством (например, разрешение Закона о переносимости и подотчетности медицинского страхования (HIPAA) для центров в США), должны быть получены от субъекта до любой процедуры, связанной с исследованием (включая отмену запрещенных препаратов, если это применимо).

[00641] Субъект является совершеннолетним в соответствии с местным законодательством на момент подписания информированного согласия.

[00642] У субъекта гистологически или цитологически подтверждена уротелиальная

карцинома (т. е. рак мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника или уретры). Подходят субъекты с уротелиальной карциномой (переходно-клеточная) с плоскоклеточной дифференцировкой или смешанными типами клеток.

[00643] Субъект должен иметь рентгенографическое прогрессирование или рецидив во время или после СРІ (антитело к белку программируемой гибели клеток-1 (PD-1) или антитело к лиганду белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1)) для местнораспространенного или метастатического заболевания. Субъекты, прекратившие лечение СРІ из-за токсичности, имеют право на участие при условии, что у них есть признаки прогрессирования заболевания после прекращения. СРІ не обязательно должен быть самой последней терапией. Субъекты, для которых самая последняя терапия была схемой, не основанной на СРІ, имеют право на участие, если у них возникло прогрессирование/рецидив во время или после последней терапии. Местнораспространенное заболевание не должно поддаваться резекции с лечебной целью по мнению лечащего врача.

[00644] Субъект должен был получить схему, включающую платину (цисплатин или карбоплатин) в условиях метастатического/местно-распространенного, неоадьювантного или адьювантного лечения. Если платину вводили в рамках адьювантной/неоадьювантной терапии, субъект должен был прогрессировать в течение 12 месяцев после завершения.

[00645] Субъект имеет рентгенологически подтвержденное метастатическое или местнораспространенное заболевание на исходном уровне.

[00646] Архивный образец опухолевой ткани должен быть доступен для отправки в центральную лабораторию до начала исследуемого лечения. Если архивный образец опухолевой ткани недоступен, следует предоставить свежий образец ткани. Если свежий образец ткани не может быть предоставлен из соображений безопасности, включение в исследование необходимо обсудить с медицинским наблюдателем.

[00647] Субъект имеет PS по ECOG равную 0 или 1.

[00648] Субъект имеет следующие исходные лабораторные данные:

- абсолютное количество нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мм}^3$
- количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
- гемоглобин ≥ 9 г/дл
- общий билирубин сыворотки $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN - upper limit of normal)* или $\leq 3 \times$ ULN для пациентов с болезнью Жильбера
- клиренс креатинина (CrCl) ≥ 30 мл/мин, согласно оценкам,

установленным стандартами учреждения, или по данным сбора мочи за 24 часа (скорость клубочковой фильтрации (GFR) также может использоваться вместо CrCl)

- аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN} \leq 3 \times \text{ULN}$ для субъектов с метастазами в печени*

*Доцетаксел не следует выбирать в качестве препарата сравнения для субъектов, у которых общий билирубин $> \text{ULN}$ или если AST и/или ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$ в сочетании с щелочной фосфатазой $> 2,5 \times \text{ULN}$.

[00649] Субъект женского пола должен либо:

- Иметь недетородный потенциал:
 - Постменопауза (определяется как минимум 1 год без менструаций, для которых нет другой очевидной патологической или физиологической причины) до скрининга, или
 - Документально подтвержденная хирургическая стерильность (например, гистерэктомия, двусторонняя сальпингэктомия, двусторонняя овариэктомия).

Примечание: лица с аменореей по другой медицинской причине не считаются находящимися в постменопаузе и должны соответствовать критериям потенциальных субъектов деторождения.
- Или, если детородный потенциал:
 - Согласиться не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата,
 - И иметь отрицательный результат теста мочи или сыворотки на беременность в течение от 7 дней до исследования до 1-го дня (женщины с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отрицательным статусом беременности имеют право на участие),
 - А если вы ведете гетеросексуальную жизнь, согласиться постоянно использовать презерватив плюс 1 вид высокоэффективного противозачаточного средства * в соответствии с местными стандартами, начиная со скрининга и в течение всего периода

исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата.

[00650] Субъект женского пола должен согласиться не кормить грудью или не сдавать яйцеклетки, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.

[00651] Сексуально активный субъект мужского пола с партнером(ами) женского пола, который имеет детородный потенциал, имеет право осуществлять, если:

- Соглашается использовать мужской презерватив, начиная со скрининга и продолжая на протяжении всего исследуемого лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего приема исследуемого препарата. Если субъект мужского пола не подвергался вазэктомии или не бесплоден, как определено ниже, его партнер(ы) женского пола использует 1 форму высокоэффективного контроля над рождаемостью* в соответствии с местными стандартами, начиная со скрининга и продолжая на протяжении всего исследуемого лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после того, как субъект мужского пола получает свое последнее введение исследуемого лекарственного средства.

*К высокоэффективным формам контроля над рождаемостью относятся:

- Постоянное и правильное использование проверенных гормональных контрацептивов, подавляющих овуляцию,
- Установленная внутриматочная спираль (ВМС) или внутриматочная гормонорелизинговая система (ВМС).
- Двусторонняя окклюзия труб
- Вазэктомия (вазэктомия является высокоэффективным методом контрацепции при условии подтверждения отсутствия сперматозоидов. В противном случае следует использовать дополнительный высокоэффективный метод контрацепции)
- Мужчина бесплоден из-за двусторонней орхиэктомии или радикальной цистопроstateктомии/удаления семенных пузырьков
- Половое воздержание считается высокоэффективным методом, только если определяется как воздержание от гетеросексуальной активности в течение всего периода риска, связанного с исследуемым препаратом. Надежность сексуального воздержания необходимо оценивать в

зависимости от продолжительности исследования и предпочтительного и обычного образа жизни участника.

Примечание: Сексуального воздержания недостаточно в качестве метода контрацепции в

[00652] Субъекты мужского пола не должны сдавать сперму, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.

[00653] Субъект мужского пола с беременным или кормящим партнером (партнерами) должен согласиться на воздержание или использовать презерватив в течение всей беременности или во время грудного вскармливания партнера в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата.

[00654] Субъект соглашается не участвовать в другом интервенционном исследовании во время лечения в данном исследовании.

[00655] Отказы от критериев включения не допускаются.

6.1.4.3 Критерии исключения

[00656] Субъект будет исключен из участия, если применимо любое из следующих условий:

[00657] Субъект имеет ранее существовавшую сенсорную или моторную невропатию ≥ 2 степени.

[00658] У субъекта активные метастазы в центральной нервной системе (ЦНС). Субъекты с пролеченными метастазами в ЦНС допускаются к исследованию, если выполняются все следующие условия:

- Метастазы в ЦНС были клинически стабильными в течение по меньшей мере 6 недель до скрининга.
- Если требуется лечение стероидами при метастазах в ЦНС, субъект находится на стабильной дозе.
 ≤ 20 мг/день преднизолона или эквивалента в течение по меньшей мере 2 недель
- Исходное сканирование не показывает признаков новых или увеличенных метастазов в головной мозг.
- Субъект не имеет лептоменингеального заболевания

[00659] Субъект имеет постоянную клинически значимую токсичность (степень 2 или выше, за исключением алопеции), связанную с предшествующим лечением (включая системную терапию, лучевую терапию или хирургическое вмешательство). Субъект с гипотиреозом или пангипопитуитаризмом, связанным с иммунотерапией ≤ 2 степени,

может быть включен в исследование при хорошем поддержании/контроле на стабильной дозе заместительной гормональной терапии (при наличии показаний). Пациенты с текущим гипотиреозом или пангипопитуитаризмом ≥ 3 степени, связанным с иммунотерапией, исключаются. Субъекты с текущим колитом, увеитом, миокардитом или пневмонитом, связанным с иммунотерапией, или субъекты с другими АЕ, связанными с иммунотерапией, требующие высоких доз стероидов (> 20 мг/день преднизолона или эквивалента) исключаются.

[00660] Субъект ранее лечился EV или другими ADC на основе MMAE.

[00661] Субъект ранее получал химиотерапию в связи с уротелиальным раком со всеми доступными изучаемыми препаратами в контрольной группе (т. е. ранее паклитаксел и доцетаксел в регионах, где винфлунин не является одобренной терапией, или предшествующий паклитаксел, доцетаксел и винфлунин в регионах, где винфлунин является одобренной терапией). Примечание: после достижения предела винфлунина субъекты, получавшие и доцетаксел, и паклитаксел, будут исключены.

[00662] Субъект ранее получил более 1 схемы химиотерапии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака, включая химиотерапию адъювантного или неадъювантного заболевания, если рецидив произошел в течение 12 месяцев после завершения терапии. Замена цисплатина на карбоплатин не является новой схемой при условии, что к схеме не были добавлены новые химиотерапевтические агенты.

[00663] Субъект имеет в анамнезе другое злокачественное новообразование в течение 3 лет до первой дозы исследуемого препарата или любые признаки остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного новообразования. Субъекты с немеланомным раком кожи, локализованным раком предстательной железы, получавшим лечение с целью излечения без признаков прогрессирования, локализованный рак предстательной железы с низким или очень низким риском (в соответствии со стандартными рекомендациями) под активным наблюдением/выжидательным наблюдением без намерения лечить или карцинома *in situ* любого типа (если была выполнена полная резекция).

[00664] Субъект в настоящее время получает системное противомикробное лечение вирусной, бактериальной или грибковой инфекции во время первой дозы EV. Разрешена рутинная антимикробная профилактика.

[00665] Субъект имеет известный активный гепатит В (например, реактивный HBsAg) или активный гепатит С (например, обнаружена РНК ВГС (качественно)).

[00666] Субъект в анамнезе был инфицирован вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

(ВИЧ 1 или 2).

[00667] Субъект имеет в анамнезе задокументированные нарушения мозгового кровообращения (инсульт или транзиторную ишемическую атаку), нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда или сердечные симптомы (включая застойную сердечную недостаточность), соответствующие классу III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, в течение 6 месяцев до первой дозы исследуемого препарата.

[00668] Субъект проходит лучевую терапию или серьезную операцию в течение 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

[00669] Субъект получал химиотерапию, биопрепараты, исследуемые агенты и/или противоопухолевое лечение иммунотерапией, и получение не было завершено за 2 недели до первой дозы исследуемого препарата.

[00670] Субъект имеет известную гиперчувствительность к EV или любому вспомогательному веществу, содержащемуся в лекарственной форме EV (включая гистидин, дигидрат трегалозы и полисорбат 20); ИЛИ субъект имеет известную гиперчувствительность к биофармацевтическим препаратам, полученным из клеток яичника китайского хомяка (СНО).

[00671] Субъект имеет известную гиперчувствительность к следующему:

- доцетакселу или любому другому эксципиенту, указанному на этикетке продукта, включая полисорбат 80;
- Паклитаксел или любое другое вспомогательное вещество, указанное на этикетке продукта, включая рицинолеат макроголглицерола 35 (Евр. Фарм.); и
- винфлунину или любому другому вспомогательному веществу, указанному на этикетке продукта, включая другие алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин).

[00672] У субъекта имеется известный активный кератит или изъязвление роговицы. Субъект с поверхностным точечным кератитом допускается, если, по мнению исследователя, заболевание адекватно лечится.

[00673] Субъект имеет другое основное заболевание, которое, по мнению исследователя, ухудшит способность субъекта получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение.

[00674] История неконтролируемого сахарного диабета в течение 3 месяцев после первой дозы исследуемого препарата. Неконтролируемый диабет определяется как уровень гемоглобина A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ или HbA1c от 7 до $< 8\%$ с сопутствующими симптомами

диабета (полиурия или полидипсия), которые иначе не объясняются.

[00675] Отказы от критериев исключения не допускаются.

6.1.5 **ЛЕЧЕНИЕ(Я)**

6.1.5.1 Идентификация лекарственного средства (средств)

(i) Исследуемое лекарственное средство(а)

[00676] Лекарственное средство EV (ASG-22CE) представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, лиофилизированный порошок от белого до грязно-белого цвета, подлежащий восстановлению для внутривенного введения. Препарат поставляется спонсором в одноразовых стеклянных флаконах, содержащих 30 мг EV (ASG-22CE) в каждом флаконе. Препарат следует хранить при температуре 2-8 °С. Подробная информация о получении, маркировке, хранении и приготовлении лекарственного средства представлена в дополнительном аптечном руководстве.

(ii) Сравнительное лекарственное средство(а)

[00677] Сравнительные лекарственные средства будут поставляться ответственной аптекой каждого центра клинических испытаний. Если учреждение не может закупить или использовать местные запасы для сравнительного препарата, запасы могут быть предоставлены централизованно спонсором, если это применимо. Центрам разрешено использовать непатентованные доцетаксел и паклитаксел, одобренные соответствующим регулирующим органом. См. этикетки продуктов для доцетаксела, паклитаксела и винфлунина для условий хранения и обращения, а также предупреждений.

[00678] Исследование относится к разделу 6.1.6.1 «Дозирование и введение исследуемого средства (средств) и других средств» для получения конкретных инструкций по дозированию.

6.1.5.2 Упаковка и маркировка

[00679] EV (ASG-22CE), используемые в этом исследовании, будут подготовлены, упакованы и маркированы под ответственность квалифицированного персонала в соответствии со Стандартными операционными процедурами (SOP), рекомендациями по надлежащей производственной практике (GMP), рекомендациями GCP ICH и применимыми местными законами/нормативно-правовыми актами.

[00680] Каждая коробка и флакон будут иметь этикетку, соответствующую нормативным требованиям, GMP и местным законам и правилам, которая идентифицирует содержимое как лекарственное средство.

[00681] Если спонсор предоставил сравнительные средства, используемые в этом исследовании, они будут маркированы в соответствии с SOP, рекомендациями GMP,

рекомендациями GCP ICH и применимыми местными законами/нормативными актами.

[00682] Квалифицированный специалист выполнит окончательный выпуск лекарственного средства в соответствии с требованиями Директивы ЕС 2003/94/ЕС, приложение 13.

6.1.5.3 Обращение с исследуемым лекарственным средством

[00683] Текущие рекомендации GCP ICH требуют, чтобы исследователь удостоверился, что поставки исследуемого средства от спонсора получены исследователем/или уполномоченным лицом и что:

- такие поставки регистрируются,
- с исследуемым средством обращаются и хранят в соответствии с указанными на этикетке условиями хранения,
- исследуемое средство с соответствующим сроком годности/повторным испытанием и выдается только субъектам исследования в соответствии с протоколом, и
- любое неиспользованное исследуемое средство возвращается спонсору или соблюдаются стандартные процедуры по альтернативной утилизации неиспользованного исследуемого средства.

[00684] Руководитель исследовательского центра или менеджер по хранению исследуемых средств должен нести ответственность за исследуемые средства следующим образом:

- Менеджер по хранению исследуемых средств должен хранить и нести ответственность за исследуемые средства в соответствии с процедурами обращения с исследуемыми средствами, написанными спонсором.
- Менеджер по хранению исследуемого средства должен подготовить и сохранить записи о получении исследуемого средства, инвентаризации в исследовательском центре, использовании каждым субъектом и возврате спонсору или альтернативной утилизации неиспользованных исследуемых средств. Эти записи должны включать даты, количества, номера партий/серийные номера, даты истечения срока годности (если применимо) и уникальные кодовые номера, присвоенные исследуемым средствам и субъектам.
- Менеджер по хранению исследуемого средства должен подготовить и хранить записи, подтверждающие, что испытуемым были предоставлены дозы, указанные в протоколе, и согласовать все исследуемые средства,

предоставленные спонсором.

6.1.5.4 Открытость исследования

[00685] Данное исследование является открытым.

[00686] Несмотря на то, что исследование является открытым, для обеспечения целостности исследования анализы или сводки по рандомизированному назначению лечения или фактическому назначению лечения будут ограничены и задокументированы, пока исследование продолжается и до первичной жесткой блокировки. Промежуточный анализ будет проводиться независимым центром анализа данных (IDAC). Детали будут включены в SAP.

6.1.5.5 Назначение и распределение

[00687] Субъекты будут рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения в соответствии с графиками рандомизации с помощью технологии интерактивного ответа (IRT). Все субъекты, отвечающие критериям приемлемости, будут рандомизированы. Персонал объекта будет распределять лечение в соответствии с заданием системы IRT. Конкретные процедуры рандомизации через IRT содержатся в руководстве по процедурам исследования. Исследователи должны выбрать одно лечение среди вариантов группы В до того, как произойдет рандомизация, которая будет использоваться в случае, если субъект будет рандомизирован в группу В. В контрольной группе общая доля субъектов, получающих винфлунин, будет ограничена приблизительно 35 %.

6.1.6 ЛЕЧЕНИЕ И ОЦЕНКА

6.1.6.1 Дозирование и введение исследуемого(ых) средства(средств) и другого(их) средства(средств)

(i) Доза/режим дозирования и период введения

(a) Энфортумаб ведотин

[00688] EV в дозе 1,25 мг/кг будет вводиться в виде внутривенной инфузии в течение приблизительно 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. При отсутствии IRR следует рассчитать скорость инфузии для всех субъектов, чтобы достичь приблизительно 30-минутного периода инфузии. EV нельзя вводить в виде внутривенных толчков или болюсов. EV не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Между дозами EV должно пройти не менее 1 недели.

[00689] Дозирование на основе массы рассчитывается с использованием фактической массы тела субъекта в 1-й день каждого цикла. Дозу не нужно пересчитывать на основе фактической массы на 8-й и 15-й день каждого цикла для группы А, если это не требуется стандартами учреждения. Исключение для дозирования по массе сделано для субъектов с

массой тела более 100 кг; дозы будут основаны на 100 кг для этих лиц. Максимальная доза, разрешенная в этом исследовании, составляет 125 мг.

[00690] Масса субъекта должна быть измерена в течение всех соответствующих временных точек оценки, как описано в расписании явлений.

[00691] Субъект должен находиться под наблюдением во время введения энфортумаба ведотина и в течение по меньшей мере 60 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами.

[00692] Место инъекции следует тщательно контролировать на предмет покраснения, отека, боли и инфекции во время и в любое время после введения. Субъектам следует рекомендовать немедленно сообщать о покраснении или дискомфорте во время введения или после инфузии.

(b) Сравнительное лекарственное средство(а)

[00693] Местные этикетки продуктов или сводка характеристик продукта (SmPC) и институциональные инструкции будут соблюдаться для введения химиотерапевтических агентов и мер предосторожности, принятых для предотвращения экстравазации, в соответствии с институциональными стандартами и как описано в “Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice” (Polovich M, et al., Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. 4th ed. Pittsburgh: Oncology Nursing Society; 2014. 473 p.) и “Management of Chemotherapy Extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines.” Fidalgo JA, et al., *Ann Oncol.* 2012;23(7):167-73.

[00694] Субъекты мужского пола, рандомизированные для получения доцетаксела, винфлунина или паклитаксела, должны обратиться за медицинской консультацией относительно криоконсервации спермы до начала лечения из-за возможности бесплодия.

Доцетаксел

[00695] Исследуемое лечение доцетакселом следует вводить в виде внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла после завершения всех процедур/обследований, включая необходимую премедикацию в соответствии с местными стандартами лечения до 1-го дня. Доцетаксел будет вводиться в дозе 75 мг/м^2 , если иное не указано в разделах 6.1.6.1(i)(b) и 6.1.6.1(ii)(c). Дополнительные указания по дозировке доцетаксела см. на местной этикетке продукта или в SmPC, если они поставляются централизованно, а также в руководствах учреждения по доцетакселу.

[00696] Доцетаксел будет вводиться в течение 1 часа или в соответствии с местными

рекомендациями. Субъект должен находиться под наблюдением во время введения доцетаксела и в течение по меньшей мере 30 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами.

[00697] Все субъекты должны пройти премедикацию в соответствии с местными стандартами лечения кортикостероидами, такими как дексаметазон 16 мг/день перорально (например, 8 мг два раза в день) в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения доцетаксела, чтобы уменьшить частоту и тяжесть задержки жидкости, а также выраженность реакций гиперчувствительности. Соответствующий режим премедикации может быть определен исследователем.

Винфлунин

[00698] Исследуемое лечение винфлунином следует вводить в виде внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла после завершения всех процедур/обследований. Винфлунин будет вводиться в дозе 320 мг/м^2 , если иное не указано в Разделе 6.1.6.1(ii)(d). См. 6.1.6.1(ii)(d) Изменения дозы винфлунина для руководства по корректировке начальной дозы. Субъект должен находиться под наблюдением во время введения винфлунина и в течение по меньшей мере 30 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Для получения дополнительных указаний по дозировке винфлунина см. местную этикетку продукта или инструкции по медицинскому применению и учреждениям для винфлунина.

Паклитаксел

[00699] Исследуемое лечение паклитакселом следует вводить в виде внутривенной инфузии в 1-й день каждого 21-дневного цикла после завершения всех процедур/обследований. Паклитаксел будет вводиться в дозе 175 мг/м^2 , если иное не указано в Разделе 6.1.6.1(ii)(e). См. раздел 6.1.6.1(ii)(e) Изменение дозы паклитаксела при корректировке начальной дозы. Паклитаксел следует вводить в течение 3 часов или в соответствии с местными рекомендациями. Субъект должен находиться под наблюдением во время введения паклитаксела и в течение по меньшей мере 30 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Для получения дополнительных

указаний по дозировке паклитаксела см. местную этикетку продукта или инструкции по медицинскому применению и учреждениям для паклитаксела.

[00700] Все субъекты должны пройти премедикацию перед введением паклитаксела, чтобы предотвратить тяжелые реакции гиперчувствительности. Такая премедикация может состоять из 20 мг дексаметазона перорально, вводимого приблизительно за 12 и 6 часов до паклитаксела, дифенгидрамина (или его эквивалента) 50 мг внутривенно за 30–60 минут до паклитаксела и циметидина (300 мг) или ранитидина (50 мг) внутривенно за 30–60 минут до паклитаксела. Соответствующий режим премедикации может быть определен исследователем.

(ii) Увеличение или уменьшение дозы исследуемого средства(средств)

(a) Энфортумаб ведотин

[00701] В зависимости от вида и тяжести токсичности допускается снижение дозы до 1 мг/кг (уровень дозы - 1) и до 0,75 мг/кг (уровень дозы - 2). Субъектам, которым требуется снижение можно повторно увеличить дозу на 1 уровень (т. е. субъекты, у которых снижена доза до 0,75 мг/кг, можно повторно повысить только до 1 мг/кг) при условии, что токсичность не требует отмены исследуемого препарата и вернулась к исходному уровню или \leq степени 1. Если токсичность повторяется, повторная эскалация не допускается. Субъектам с АЕ роговицы ≥ 2 степени не разрешается повторно увеличивать дозу.

[00702] EV не следует назначать субъектам с CrCl < 30 мл/мин. Рекомендации по изменению дозы при токсичности, связанной с EV, представлены в Таблице 13 и Таблице 14. Прерывание дозирования в связи с другой токсичностью, связанной с EV, допускается по усмотрению исследователя. Прерывы в приеме дозы могут длиться до 8 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 8 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения. В случае прерывания приема график оценки ответа не будет скорректирован.

Таблица 13 Рекомендуемые изменения дозы при гематологической токсичности, связанной с энфортумабом ведотином *

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы.	Продолжайте на том же уровне дозы. При тромбоцитопении и 2 степени приостановить прием препарата до исчезновения токсичности. \leq степени 1 или вернется к исходному уровню, затем возобновите лечение в той же дозе.	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень дозы. Переливание или факторы роста могут быть использованы в соответствии с рекомендациями учреждения.	Приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем уменьшите дозу на 1 уровень дозы и возобновите лечение или прекратите его по усмотрению исследователя. Переливание или факторы роста могут быть использованы в соответствии с рекомендациями учреждения. При анемии следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

*Примечание: гематологическая токсичность относится к анемии, тромбоцитопении, нейтропении и фебрильной нейтропении.

Таблица 14 Рекомендуемые изменения дозы при негематологической токсичности, связанной с энфортумабом ведотином

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы. Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**	Продолжать в той же дозе, за исключением случаев невропатии 2 степени или АЕ роговицы. При невропатии 2 степени или АЕ роговицы приостановите прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq 1 степени или не вернется к исходному уровню, а затем	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень дозы.* При невропатии степени 3 или АЕ роговицы	При АЕ 4 степени прекратить лечение.* Рвота и/или диарея 4 степени, которые улучшаются до степени \leq 2 или менее в течение 72 часов при поддерживающем лечении, не требуют прекращения лечения.

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	<p>возобновите лечение в той же дозе. При повторном возникновении невропатии степени 2 или АЕ роговицы приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1, а затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы и возобновить лечение.</p> <p>Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**</p>	<p>прекратить лечение.</p> <p>При гипергликемии степени 3/повышенном уровне глюкозы в крови приостановить лечение EV. Возобновить лечение после того, как гипергликемия/повышенный уровень глюкозы в крови улучшится до \leq степени 2 и субъект станет клинически и метаболически стабильным.</p> <p>Если выявлены глазные симптомы и/или изменения зрения, субъект должен пройти офтальмологическое обследование.**</p>	

АЕ: нежелательные явления; EV: энфортумаб ведотин

* Электролитный дисбаланс/лабораторные нарушения 3/4 степени, кроме гипергликемии, которые не связаны с клиническими последствиями и/или корректируются с помощью добавок/соответствующего лечения в течение 72 часов после их появления, не требуют прекращения лечения (например, гиперурикемия 4 степени). Сыпь степени 3, которая не ограничивает самообслуживание в повседневной жизни или связана с инфекцией, требующей системных антибиотиков, не требует прерывания лечения, при условии, что симптомы не являются тяжелыми и их можно контролировать с помощью поддерживающей терапии.

** Офтальмологическое обследование должен проводить офтальмолог. В странах, где оптометристы могут проводить осмотры и назначать лекарственные средства, вместо них может использоваться оптометрист.

Сыпь, связанная с энфортумабом ведотином

[00703] В исследовании фазы 1 сыпь и подобные дерматологические АЕ были обычным явлением среди пациентов, получавших EV, и чаще наблюдались при применении самой высокой дозы. Хотя точная этиология дерматологической токсичности, связанной с EV, в настоящее время неясна, из-за экспрессии нектин-4 в коже сыпь может быть целевой токсичностью. Наиболее частым типом дерматологического АЕ, о котором сообщалось в ASG-22CE-13-2, была макуло-папулезная сыпь, сыпь, шелушение кожи и нарушение пигментации кожи. Большинство из них произошло на ранней стадии (во время цикла 1), а некоторые были связаны с зудом. Легкую сыпь, вызванную EV, следует лечить, используя местную поддерживающую терапию по мере необходимости. Местные кортикостероиды использовались вместе с антигистаминными лекарственными средствами для лечения зуда по мере необходимости. Сыпь степени 3, которая не ограничивает самообслуживание в повседневной жизни или связана с инфекцией, требующей системных антибиотиков, не требует прерывания лечения, при условии, что симптомы не являются тяжелыми и их можно контролировать с помощью поддерживающей терапии.

Лечение гипергликемии

[00704] Исследователи должны контролировать уровень глюкозы в крови, и им рекомендуется проводить дополнительные оценки, если наблюдаются какие-либо симптомы гипергликемии, включая тщательную оценку инфекции. Кроме того, если стероиды используются для лечения любого другого состояния, уровень глюкозы в крови может потребовать дополнительного контроля. Если наблюдаются повышенные уровни глюкозы в крови, субъектов следует лечить в соответствии с местными стандартами медицинской помощи, и можно рассмотреть вопрос о направлении к эндокринологу.

[00705] Субъектам, особенно имеющим в анамнезе или текущим сахарным диабетом или гипергликемией, следует рекомендовать немедленно сообщить своему врачу, если их уровень глюкозы становится трудно контролировать или если они испытывают симптомы, указывающие на гипергликемию, такие как частое мочеиспускание, повышенная жажда, затуманенное зрение, усталость и головная боль.

[00706] Субъекты, вступившие в исследование с повышенным уровнем HbA1c ($\geq 6,5\%$) на исходном уровне, должны быть направлены к соответствующему поставщику медицинских услуг в течение цикла 1 для контроля уровня глюкозы. Глюкозу крови следует проверять перед каждым введением дозы, и дозу следует приостановить, если уровень глюкозы в крови > 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) (уровень 3 или выше). Введение дозы можно

продолжать после того, как уровень глюкозы в крови субъекта улучшится до ≤ 2 степени и субъект станет клинически и метаболически стабильным. Уровень глюкозы в крови > 500 мг/дл (27,8 ммоль/л) (уровень 4), который считается связанным с энтерококком, требует прекращения лечения. Если у субъекта впервые развился сахарный диабет, оцените субъектов с помощью метаболической панели, кетонов мочи, гликозилированного гемоглобина и С-пептида для оценки нового начала диабета 1 типа в условиях предшествующего CPI.

Лечение реакций, связанных с инфузией энфортумаба ведотина (IRR)

[00707] IRR может возникнуть во время инфузии исследуемого лекарственного средства. Инфузию следует проводить в месте, надлежащим образом оборудованном и укомплектованном персоналом для лечения анафилаксии в случае ее возникновения. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Поддерживающие меры могут включать введение лекарственных средств для IRR.

[00708] Субъекты, которые испытали IRR, могут пройти премедикацию для последующих инфузий. Премедикация может включать обезболивающие (например, ацетаминофен или эквивалент), антигистаминные препараты (например, дифенгидрамина гидрохлорид) и кортикостероиды, вводимые приблизительно за 30–60 минут до каждой инфузии или в соответствии со стандартами учреждения. Если у субъекта возникают IRR в условиях премедикации, продолжение лечения энфортумабом ведотином необходимо обсудить с медицинским наблюдателем до следующей запланированной дозы.

[00709] В случае возникновения анафилаксии прием исследуемого препарата следует немедленно и навсегда прекратить.

(b) Модификация дозы для лечения доцетакселом, паклитакселом или винфлунином

[00710] Как правило, лечение химиотерапевтическими препаратами сравнения (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин) следует приостановить при гематологической токсичности 4 степени, связанной с лекарственными препаратами, и при негематологической токсичности ≥ 3 степени, а последующие дозы следует изменить в соответствии с таблицей 15 ниже. Модификации дозы будут применяться для всех последующих доз. Конкретные рекомендации по изменению дозы доцетаксела, паклитаксела и винфлунина приведены ниже в разделах 6.1.6.1(ii)(b), 6.1.6.1(ii)(c) и 6.1.6.1(ii)(d). Изменения дозы также следует рассматривать в соответствии с местной

этикеткой продукта или SmPC и институциональными рекомендациями. При гематологической токсичности ≥ 3 , связанной с доцетакселом, паклитакселом или винфлунином, можно использовать трансфузии или факторы роста в соответствии с рекомендациями учреждения.

Таблица 15 Рекомендации по изменению дозы при нежелательных явлениях, связанных с лекарственным средством, в группе активного лекарственного средства сравнения

Токсичность*	Степень	Возникновение	Поддержание лечения	Модификация дозы	Прекращение лечения
Нейтропения	1, 2, 3 или 4 степень продолжительность ≤ 7 дней	Все	Приостановить лечение до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до > 1500 клеток/ мм^3	Н/Д	Н/Д
		1-й	Приостановить лечение до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до > 1500 клеток/ мм^3	Заново начать лечение с: паклитаксел: 135 мг/ м^2 доцетаксел: 60 мг/ м^2 винфлунин: 280 мг/ м^2	Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.
	2-й	Приостановить лечение до тех пор, пока количество нейтрофилов не восстановится до > 1500 клеток/ мм^3	Заново начать лечение с: паклитаксел: 100 мг/ м^2 доцетаксел: 50 мг/ м^2 винфлунин: 250 мг/ м^2	Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.	
	3-й	Да	Н/Д	Да	
Тромбоцитопения	Степень 1, 2, 3	Все	Приостановить лечение до тех пор, пока количество тромбоцитов не восстановится до > 100000	Н/Д	Н/Д

Токсичность*	Степень	Возникнове ние	Поддержание лечения	Модифика ция дозы	Прекраще ние лечения
			клеток/мм ³		
	Степень 4	1-й	Приостановить лечение до тех пор, пока количество тромбоцитов не восстановится до > 100000 клеток/мм ³	Заново начать лечение с: паклитаксел: 135 мг/м ² доцетаксел: 60 мг/м ² винфлунин: 280 мг/м ²	Следует рассмотреть с: вопрос о прекращен ии лечения.
2-й		Приостановить лечение до тех пор, пока количество тромбоцитов не восстановится до > 100000 клеток/мм ³	Заново начать лечение с: паклитаксел: 100 мг/м ² доцетаксел: 50 мг/м ² винфлунин: 250 мг/м ²	Следует рассмотреть с: вопрос о прекращен ии лечения.	
3-й		Да	Н/Д	Да	
Анемия	Степень 1,2, 3	Все	Пока анемия не увеличится до 1 степени или до исходного уровня	Н/Д	Н/Д
	Степень 4	1-й	Пока анемия не увеличится до 1 степени или до исходного уровня	Заново начать лечение с: паклитаксел: 135 мг/м ² доцетаксел: 60 мг/м ² винфлунин: 280 мг/м ²	Следует рассмотреть с: вопрос о прекращен ии лечения.
		2-й	Пока анемия не увеличится до 1 степени или до исходного уровня	Заново начать лечение с: паклитаксел: 100 мг/м ² доцетаксел: 50 мг/м ² винфлунин: 250 мг/м ²	Следует рассмотреть с: вопрос о прекращен ии лечения.

Токсичность*	Степень	Возникнове ние	Поддержание лечения	Модифика ция дозы	Прекраще ние лечения
		3-й	Да	Н/Д	Да
Негематологическая токсичность и другая гематологическая токсичность, не описанная выше.**	Степень 1, 2	Все	№	Отсутствует	Н/Д
	Степень 3, 4	1-й	Да, пока токсичность не увеличится до 0-1 степени или исходного уровня	Заново начать лечение с допаклитаксел: 135 мг/м ² доцетаксел: 60 мг/м ² винфлунин: 280 мг/м ²	Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.
		2-й	Да, пока токсичность не увеличится до 0-1 степени или исходного уровня	Заново начать лечение с допаклитаксел: 100 мг/м ² доцетаксел: 50 мг/м ² винфлунин: 250 мг/м ²	Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.
		3-й	Да	Н/Д	Да

*См Таблицу 16, Таблицу 17 и Таблицу 18 для дополнительных модификаций дозы для побочных эффектов, связанных с лекарственным средством, специфичных для доцетаксела, винфлунина и паклитаксела, соответственно.

** Субъектам с подозрением на тяжелую реакцию гиперчувствительности на паклитаксел или винфлунин (например, генерализованная сыпь/эритема, гипотензия и/или бронхоспазм, ангионевротический отек или анафилаксия) следует прекратить пробное лечение.

*** При гематологической токсичности ≥ 3 степени, связанной с доцетакселом, паклитакселом или винфлунином, можно использовать трансфузии или факторы роста в соответствии с рекомендациями учреждения.

См. Таблицу 16 и Таблицу 18 для рекомендаций по лечению периферической невропатии, специфичной для доцетаксела и паклитаксела, соответственно.

Н/Д: нет данных

(с) Изменение дозы доцетаксела

[00711] Доцетаксел не следует выбирать в качестве препарата для сравнения с субъектами, у которых общий билирубин $> \text{ULN}$ или если AST и/или ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$ при повышении уровня щелочной фосфатазы $> 2,5 \times \text{ULN}$. Субъекты с повышенным уровнем

билирубина или аномалиями трансаминаз одновременно с щелочной фосфатазой подвергаются повышенному риску развития нейтропении степени 4, фебрильной нейтропении, инфекций, тяжелой тромбоцитопении, тяжелого стоматита, тяжелой кожной токсичности и токсической смерти. Доцетаксел также не следует назначать лицам с числом нейтрофилов < 1500 клеток/мм³.

[00712] Сообщалось о тяжелой задержке жидкости после терапии доцетакселом. Субъекты должны пройти премедикацию кортикостероидами перед каждой инъекцией доцетаксела, чтобы уменьшить частоту и тяжесть задержки жидкости. Субъекты с ранее существовавшими выпотами должны находиться под пристальным наблюдением с первой дозы на предмет возможного обострения выпотов. Субъектов, у которых развился периферический отек, можно лечить стандартными мерами, например ограничением соли, пероральным диуретиком(ами). Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, которые реагируют на лечение, может быть продлено более чем на 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения. Рекомендации по модификации дозы для субъектов, получающих доцетаксел, подробно описаны ниже в Таблице 16. Модификации дозы, не указанные ниже (например, тяжелые или кумулятивные кожные реакции), и начальные дозы также должны учитываться на этикетке продукта или в инструкциях по применению и руководствах учреждения.

Таблица 16 Рекомендации по модификации дозы доцетаксела

Токсичность	Степень	Возникновение	Поддержание лечения	Модификация дозы	Прекращение лечения
Периферическая невропатия	Степень 1, 2		№	60 мг/м ²	Н/Д
	Степень 3, 4		Да	Н/Д	Прекратить при появлении
Нейтропеническая лихорадка (определяется как $T \geq 100,5$ °F (38,1 °C) и ANC ≤ 1000 /л)		1	Продолжайте лечение до ANC ≥ 1500 /л.	60 мг/м ²	
		2	Продолжайте лечение до ANC ≥ 1500 /л.	50 мг/м ²	
		3	Да	Н/Д	Да

ANC: абсолютное число нейтрофилов; Н/Д = нет данных; Т: температура

(d) Модификации дозы винфлунина

[00713] При PS WHO/ECOG равном 1 или PS ECOG равном 0 и предшествующем облучении таза, лечение винфлунином следует начинать в дозе 280 мг/м². При отсутствии

какойлибо гематологической токсичности во время первого цикла, вызывающей отсрочку лечения или снижение дозы, доза может быть увеличена до 320 мг/м² каждые 21 день для последующих циклов. У субъектов с умеренной почечной недостаточностью (40 мл/мин ≤ CrCl ≤ 60 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 280 мг/м² один раз в 21 цикл. У субъектов с почечной недостаточностью (30 мл/мин ≤ CrCl < 40 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 250 мг/м² один раз в 21 цикл.

[00714] Рекомендуемая доза винфлунина составляет 250 мг/м² один раз в 21-дневный цикл у субъектов с легким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью). См. местную этикетку продукта или инструкцию по применению и институциональные инструкции для дальнейших изменений дозы.

[00715] Дозы, рекомендуемые для пациентов ≥ 75 лет, следующие:

- у субъектов в возрасте от 75 до 80 лет доза винфлунина составляет 280 мг/м² каждый 21 цикл.
- у субъектов в возрасте 80 лет и старше доза винфлунина составляет 250 мг/м² каждый 21 цикл.

[00716] Для субъектов, которые начинают прием винфлунина в дозе 280 мг/м² и у которых возникает АЕ, требующее изменения дозы, дозу следует снизить до 250 мг/м² после 1-го возникновения и разрешения, и прекратить прием после 2-го возникновения. У субъектов, которые начинают прием винфлунина в дозе 250 мг/м² и у которых возникают нежелательные явления, требующие изменения дозы, прием винфлунина следует прекратить.

[00717] Случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES) наблюдались после введения винфлунина. Типичными клиническими симптомами являются в различной степени: неврологические (головная боль, спутанность сознания, судороги, расстройства зрения), системные (гипертензия) и желудочно-кишечные (тошнота, рвота). Рентгенологическими признаками являются аномалии белого вещества в задних отделах головного мозга. Прием винфлунина должен быть прекращен у субъектов, у которых развиваются неврологические признаки PRES. Модификации дозы для субъектов, получающих винфлунин, подробно описаны ниже в Таблице 17. Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, получающих клиническую пользу от лечения, может быть продлено на срок более 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения лечения. Обратитесь к инструкции по применению винфлунина (Javlor®) для получения дополнительной

информации.

Таблица 17 Модификации дозы винфлунина

Токсичность	Коррекция дозы				
	Начальная доза: винфлунин 320 мг/м ²			Начальная доза: Винфлунин 280 мг/м ²	
	1-е явление	2-е явление подряд	3-е явление подряд	1-е явление	2-е явление подряд
Нейтропеническая лихорадка (определяется как T ≥ 100,5 °F (38,1 °C) и ANC ≤ 1000/л)	Винфлунин 280 мг/м ²	Винфлунин 250 мг/м ²	Прекращение лечения	Винфлунин 250 мг/м ²	Прекращение лечения
Мукозит или запор 2 степени ≥ 5 дней или 3 степени ≥ любой продолжительности ¹					
Сердечная ишемия у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда или стенокардией	Прекращение лечения	Н/Д	Н/Д	Прекращение лечения	Н/Д

ANC: абсолютное число нейтрофилов; Н/Д = нет данных; Т: температура

¹ Общие критерии терминологии Национального института рака для нежелательных явлений, запор 2 степени определяется как требующий приема слабительных средств, 3 степени как запор, требующий ручного опорожнения кишечника или клизмы, 4 степени как запор или токсический мегаколон. Мукозит 2-й степени определяется как «умеренный», 3-й степени как «тяжелый» и 4-й степени как «опасный для жизни».

(е) Модификация дозы паклитаксела

[00718] Паклитаксел не следует назначать пациентам с исходным числом нейтрофилов менее 1500 клеток/мм³. Субъектов не следует повторно лечить последующими циклами паклитаксела до тех пор, пока нейтрофилы не восстановятся до уровня > 1500 клеток/мм³, а тромбоциты не восстановятся до уровня > 100000/мм³. Тяжелые нарушения проводимости были зарегистрированы у < 1 % пациентов во время терапии паклитакселом и в некоторых случаях требовали установки кардиостимулятора. Если у субъекта развиваются значительные нарушения проводимости во время инфузии паклитаксела, следует назначить соответствующую терапию и проводить постоянный кардиологический

мониторинг во время последующей терапии паклитакселом при условии, что субъекту не требуется прекращение лечения.

[00719] При легкой степени печеночной недостаточности (общий билирубин $\geq 1,25$ ВГН) назначение паклитаксела следует начинать с дозы 135 мг/м^2 . Модификации дозы для субъектов, получающих паклитаксел, подробно описаны ниже. Перерывы в приеме дозы могут длиться до 6 недель (2 цикла). Прерывание дозы для субъектов, которые реагируют на лечение, может быть продлено более чем на 6 недель, если токсичность субъекта не требует постоянного прекращения. Рекомендации по модификации дозы для субъектов, получающих паклитаксел, подробно описаны ниже в Таблице 18. См. местную этикетку продукта или инструкцию по применению и институциональные инструкции для дальнейших изменений дозы.

Таблица 18 Рекомендации по модификации дозы паклитаксела

Токсичность	Степень	Возникновение	Поддержание лечения	Модификация дозы	Прекращение лечения
Периферическая невропатия	Степень 1, 2		№	135 мг/м^2	Н/Д
	Степень 3, 4		Да	Н/Д	Отменить при появлении
Нейтропеническая лихорадка (определяется как $T \geq 100,5 \text{ }^\circ\text{F}$ ($38,1 \text{ }^\circ\text{C}$) и $\text{ANC} \leq 1000/\text{л}$)		1	Продолжайте до $\text{ANC} \geq 1500/\text{л}$.	135 мг/м^2	
		2	Продолжайте до $\text{ANC} \geq 1500/\text{л}$.	100 мг/м^2	
		3	да	Н/Д	Да

ANC: абсолютное число нейтрофилов; Н/Д = нет данных; T: температура

(iii) Предшествующее и сопутствующее лечение (медикаментозная и немедикаментозная терапия)

[00720] Если исследователь определяет, что какое-либо из следующих лекарственных средств считается необходимым для оказания надлежащей медицинской помощи субъекту, субъект должен быть отстранен от дальнейшего применения исследуемого лечения:

- Другие исследуемые лекарственные средства
- Химиотерапия или другие препараты, предназначенные для противоопухолевой активности. Это не относится к субъектам с раком молочной железы в анамнезе, получающим адъювантную эндокринную терапию, или к субъектам, получающим средства, предназначенные для лечения метастазов в кости (например, бисфосфонаты или ингибиторы лиганда

RANK).

- Лучевая терапия

Примечание. Лучевая терапия симптоматического одиночного поражения или кости может быть рассмотрена в исключительных случаях в каждом конкретном случае после консультации со Спонсором. Радиационное поражение должно быть нецелевым поражением в соответствии с RECIST V1.1, и у субъекта должно быть явное измеримое заболевание вне поля облучения.

(a) Группа А (энфортумаб ведотин)

[00721] Субъекты, которые получают сильные ингибиторы цитохрома Р450 (СУР) 3А4 или ингибиторы Р-рg одновременно с EV, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет побочных реакций.

(b) Группа В (доцетаксел)

[00722] Одновременное применение препаратов, сильно ингибирующих или индуцирующих СУР3А4, может повлиять на экспозицию доцетаксела, и его следует избегать.

(c) Группа В (винфлуниин)

[00723] Следует избегать сильных ингибиторов ферментов СУР3А4 у пациентов, получающих винфлуниин.

[00724] Следует избегать применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT/QTc.

(d) Группа В (паклитаксел)

[00725] Следует соблюдать осторожность при одновременном применении паклитаксела с сильными ингибиторами или индукторами СУР3А4 и СУР2С8.

[00726] Информацию об ограничениях или требованиях к сопутствующим препаратам для доцетаксела, паклитаксела и винфлунина см. в листке-вкладыше. Все сопутствующее лечение будет записано в eCRF или электронном источнике данных, если не указано иное.

(iv) Соблюдение режима лечения

[00727] Доза и схема введения EV, паклитаксела, доцетаксела и винфлунина каждому субъекту будут записываться в соответствующую электронную форму отчета о болезни (eCRF) в каждом цикле. Также будут зарегистрированы причины задержки, снижения или пропуска дозы.

[00728] Если токсичность или нежелательные явления возникают в 1-й день любого цикла, а введение EV невозможно, то начало цикла может быть отложено. Если токсичность

возникает на 8-й или 15-й день любого цикла и требует удержания дозы > 3 дней, то дозу(ы) следует отменить, а не отложить. Если субъект получает только 1-й день и ему необходимо пропустить 8-й и 15-й дни, субъект может возобновить следующий цикл уже на 22-й день (новый 1-й день), если к тому времени токсичность исчезнет.

6.1.6.2 Демографические и исходные характеристики

(i) Демографические данные

[00729] Демографическая информация будет собираться для всех субъектов в соответствии с местным законодательством и будет включать дату рождения, пол, расу, этническую принадлежность и историю употребления табака (годы пачки).

(ii) Медицинский анамнез

[00730] Медицинский анамнез будет включать все важные медицинские состояния, кроме уротелиального рака, которые разрешились до получения информированного согласия или продолжают на момент получения согласия. Подробности, которые будут собираться, включают дату начала и дату выздоровления, а также оценку общих терминологических критериев нежелательных явлений (CTCAE), если это применимо к текущим состояниям.

(iii) Диагностика целевого заболевания, тяжести и продолжительности заболевания

[00731] Для уротелиальной карциномы следующая информация, включая, помимо прочего, будет собираться в течение периода скрининга и вводиться в eCRF:

- Дата первоначального диагноза первичной карциномы, гистологический тип, дата гистопатологического или цитопатологического диагноза
- Дата постановки диагноза местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего заболевания
- Классификация TNM и стадия заболевания при скрининге
- Метод отбора проб и тип опухолевых тканей для анализа мутации нектинина-4
- Предшествующее лечение (включая медикаментозное, лучевую терапию и хирургическое вмешательство) по поводу основного заболевания

(iv) Статус производительности

[00732] Шкала PS ECOG будет использоваться для оценки состояния работоспособности. См. раздел 6.1.9.9. Oken et al., Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55.

6.1.6.3 Оценка эффективности

[00733] Ответ и прогресс будут оцениваться с использованием RECIST V1.1 6.1.9.8.

[00734] Визуализация обеих групп будет выполняться при скрининге/исходном уровне и каждые 56 дней (± 7 дней) после первой дозы исследуемого препарата на протяжении всего исследования. Визуализация на исходном уровне, выполненная до получения информированного согласия, может использоваться в качестве стандарта медицинской помощи, если она выполняется в течение 28 дней до рандомизации. Всем субъектам будет проведено сканирование костей (сцинтиграфия) при скрининге/исходном уровне. Субъекты с положительным результатом сканирования костей на исходном уровне будут проходить сканирование костей каждые 56 дней (± 7 дней) на протяжении всего исследования или чаще, если это будет клинически показано. Субъектам с отрицательными результатами сканирования костей на исходном уровне следует выполнить сканирование костей, если это клинически показано на протяжении всего исследования, даже если они не были положительными на исходном уровне. Сканирование мозга

[00735] (КТ с контрастом/МРТ) будет проводиться только в том случае, если это будет клинически показано при скрининге/исходном уровне, и повторяться по клиническим показаниям или в соответствии со стандартом лечения на протяжении всего исследования. Если субъект прекращает прием исследуемого средства до рентгенологического прогрессирования заболевания, субъект должен продолжать проходить визуализирующие обследования каждые 56 дней (± 7 дней) до тех пор, пока не будет подтверждено прогрессирование заболевания, или субъект не начнет другое противораковое лечение, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00736] КТ с контрастом (грудной клетки и брюшной полости) является предпочтительным методом оценки опухоли. Магнитно-резонансная томография допустима, если субъекту противопоказаны местные стандартные методы или КТ (например, субъект имеет аллергию на контрастные вещества). Все другие одобренные RECIST методы сканирования, такие как рентген, являются необязательными. Дополнительные инструкции по оценке изображений можно найти в руководстве по процедурам исследования.

[00737] Оценка будет включать измерения опухоли для целевых поражений, нецелевых поражений и любых новых поражений. Общая оценка будет характеризоваться для данной оценки момента времени.

[00738] В конце исследования для этого субъекта будет охарактеризован наилучший общий ответ на режим исследования. Для обеспечения сопоставимости скрининг и последующая оценка ответа должны выполняться с использованием идентичных методов. Один и тот же человек должен оценивать изображения для любого 1 субъекта на

протяжении всего исследования, если это возможно. Для субъектов с известными метастазами в головной мозг при включении в исследование рекомендуется, чтобы повторная визуализация также включала головной мозг, и те же методы, которые использовались для обнаружения поражений головного мозга на исходном уровне, должны использоваться для отслеживания поражений на протяжении всего исследования.

[00739] Место прогрессирования заболевания, включая целевые, нецелевые и/или новые поражения, должно быть задокументировано в eCRF. Дополнительная визуализация может быть выполнена в любое время для подтверждения подозрения на прогрессирование заболевания.

[00740] Это исследование будет проанализировано на основе результатов локальных (в месте проведения исследования) радиологических оценок, включая даты прогрессирования и смерти. Поскольку сканы изображений могут потребоваться для целей регулирования в будущем, или после завершения анализа PFS1 может быть рассмотрена возможность проведения независимой проверки всех или репрезентативной выборки сканов, копии всех сканов будут собираться на протяжении всего исследования и централизованно храниться координирующим поставщиком. Изображения всех рандомизированных субъектов будут отправлены поставщику изображений в соответствии с частотой, указанной в Таблице 10.

(i) Оценка целевых поражений

(a) Полный ответ

[00741] CR определяется как исчезновение всех целевых и нецелевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы (будь то целевые или нецелевые) должны иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм от исходного измерения.

(b) Частичный ответ

[00742] PR определяется как уменьшение суммы диаметров не менее чем на 30 % (самый длинный для узловых поражений, короткая ось для узловых поражений) поражений-мишеней, принимая во внимание исходную сумму диаметров.

(c) Стабильное заболевание

[00743] SD определяется как недостаточное снижение, чтобы квалифицировать PR, или достаточное увеличение, чтобы квалифицировать как прогрессирующее заболевание, принимая в качестве эталона наименьшую сумму диаметров во время приема исследуемого средства.

(d) Прогрессирующее заболевание

[00744] PD определяется как увеличение суммы диаметров не менее чем на 20 % (самый длинный для узловых поражений, короткая ось для узловых поражений) целевых

поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20 %, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее чем на 5 мм. Появление 1 или более новых поражений также считается прогрессированием.

(ii) Оценка нецелевых поражений

[00745] Чтобы достичь однозначного прогрессирования на основе нецелевых поражений, должен быть общий уровень значительного ухудшения нецелевого заболевания, такой, что даже при наличии SD или PR целевых поражений общая опухолевая нагрузка увеличилась в достаточной степени, чтобы заслужить прекращение терапии. Умеренного увеличения размера 1 или более нецелевых поражений обычно недостаточно для однозначного прогрессирования.

(a) Полный ответ

[00746] Для CR нецелевых поражений у субъектов должно быть исчезновение всех нецелевых поражений, и все лимфатические узлы должны быть непатологическими по размеру (<10 мм по короткой оси).

(b) Без CR/ без PD

[00747] Без Cr/без PD нецелевых поражений определяется как сохранение 1 или более нецелевых поражений.

(c) Прогрессирующее заболевание

[00748] PD нецелевых поражений определяется как явное прогрессирование существующих нецелевых поражений или появление 1 или более новых поражений.

(iii) Оценка отклика в момент времени

[00749] Общий статус ответа в каждый момент времени для субъектов с измеримым заболеванием на исходном уровне будет сообщаться в соответствии с таблицей в разделах 6.1.9.6 и 6.1.9.7.

6.1.6.4 Фармакокинетические оценки

[00750] Образцы РК будут собираться в течение периода лечения и во время последующего визита после лечения для субъектов, получающих EV, для определения концентраций ADC и MMAE. Если субъект поступает в клинику, но не получает дозу, следует провести сбор проб фармакокинетики перед введением дозы.

[00751] Образцы крови (7 мл/образец) для фармакокинетического анализа следует собирать в моменты времени, указанные в Графике оценок (таблица 10). Образцы крови следует собирать через периферически расположенную внутривенную канюлю или путем

прямой венопункции.

[00752] Запрещается брать кровь из руки или порта, используемого для инфузии исследуемого препарата.

[00753] Биоанализ TAb, ADC и MMAE в сыворотке или плазме будет проводиться с использованием утвержденных методов в биоаналитических лабораториях, указанных спонсором.

6.1.6.5 Оценки безопасности

(i) Основные показатели жизнедеятельности

[00754] Показатели жизненно важных функций, включая систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.), частоту пульса на лучевой артерии (уд/мин) и температуру, будут измеряться в соответствии с Графиком оценок (Таблица 10) и записываться. Все основные показатели жизнедеятельности будут получены, когда субъект находится в сидячем или лежащем положении.

[00755] Если отмечаются клинически значимые изменения основных показателей жизнедеятельности по сравнению с исходным уровнем (до лечения), эти изменения будут документированы как АЕ на странице АЕ электронной eCRF. Клиническая значимость будет определяться как изменение показателей жизнедеятельности, имеющее медицинское значение, по мнению исследователя, которое может привести к изменению медицинской помощи. Исследователь будет продолжать наблюдать за субъектом до тех пор, пока параметр не вернется к степени ≤ 1 или к исходному значению (до лечения), или пока исследователь не решит, что последующее наблюдение больше не является необходимым с медицинской точки зрения.

(ii) Нежелательные явления

[00756] См. раздел 6.1.6.6 (Нежелательные явления и другие аспекты безопасности) для получения информации о сборе АЕ и обработке данных.

(a) Нежелательные явления возможного печеночного происхождения

[00757] См. Раздел 6.1.9.2 «Мониторинг и оценка безопасности печени» для получения подробной информации о нарушениях функции печени, мониторинге и оценке, если АЕ для субъекта, включенного в исследование и получающего исследуемый препарат, сопровождается повышением значений функциональных тестов печени ((LFT), например, AST, ALT, билирубин и т. д.) или подозревается нарушение функции печени.

[00758] Субъекты с АЕ печеночного происхождения, сопровождающиеся нарушениями LFT, должны находиться под тщательным наблюдением.

(iii) Лабораторные анализы

[00759] Таблица 19 ниже представляет собой таблицу лабораторных анализов, которые будут выполняться при проведении исследования. См. график оценок для получения информации о датах сбора данных о визитах.

Таблица 19.

Биохимия	Натрий (Na), магний (Mg), калий (K), кальций (Ca), хлорид (Cl), фосфат (P), креатинин сыворотки, глюкоза (Gl), азот мочевины крови (BUN), ALP, AST, ALT, лактатдегидрогеназа (LDH), билирубин (общий и прямой), общий белок (TP), альбумин (Alb), бикарбонат (HCO ₃), амилаза, липаза, мочевая кислота, гемоглобин A1c (только скрининг), HCG сыворотки для женщин детородный потенциал
Гематология	Количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Hct), гемоглобин (Hgb), тромбоциты, количество лейкоцитов (WBC)/дифференциальный (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты),
Анализ мочи	Беременность
HbA1c	

[00760] Лабораторные анализы будут проводиться перед введением дозы в соответствии с Графиком оценок и отправлены в центральную лабораторию для анализа. Все результаты скрининговых лабораторий должны быть отправлены в центральную лабораторию, но результаты местных лабораторий могут использоваться для определения приемлемости, если результаты скрининга из центральной лаборатории не будут доступны вовремя для запланированной рандомизации. В случае, если результаты центральной лаборатории, полученные после рандомизации, не соответствуют параметрам приемлемости, субъект по-прежнему будет считаться подходящим, если местные лаборатории соответствуют критериям приемлемости, и не будет считаться отклонением от протокола. Результаты местных лабораторных исследований, подтверждающие соответствие требованиям и решения о дозировке, должны быть внесены в клиническую базу данных. Если местная лаборатория будет использоваться для поддержки решений о дозировании, местные лабораторные тесты будут включать общий анализ крови с дифференциальным анализом, глюкозой, креатинином сыворотки, ALT и AST. В случае получения нескольких лабораторных данных за этот период следует использовать самые последние данные. Лабораторные оценки, собранные за пределами -7 дней рандомизации, должны быть повторены. Дополнительные оценки могут проводиться централизованно или локально для мониторинга АЕ или в соответствии с требованиями по модификации дозы.

[00761] Оценку клиренса креатинина или оценку GFR в соответствии с руководящими

принципами учреждения следует проводить до введения винфлунина и EV, как это рекомендовано в Разделе 6.1.6.1(ii) (Увеличение или снижение дозы исследуемого препарата(ов)).

[00762] Дополнительные лабораторные тесты должны быть выполнены в соответствии с установленным стандартом медицинской помощи. Клиническая значимость результатов лабораторных исследований, выходящих за пределы диапазона, должна определяться и документироваться исследователем/вспомогательным исследователем, который является квалифицированным врачом.

(iv) Физикальное обследование

[00763] При скрининге будут проводиться стандартные полные медицинские осмотры для оценки общего внешнего вида, состояния кожи, глаз, ушей, носа, горла, шеи, сердечно-сосудистой системы, грудной клетки и легких, брюшной полости, скелетно-мышечной системы, неврологического статуса, психического статуса и состояния лимфатической системы. Во время последующих посещений и посещений по окончании лечения (ЕОТ) физикальные осмотры могут быть более целенаправленными, но должны включать осмотр легких, брюшной полости, кожи и сердечно-сосудистой системы. Физические осмотры будут проводиться во время посещений, как указано в Графике осмотров (Таблица 10). Каждое физическое обследование будет включать взвешивание; высота требуется только при скрининге. Если при любом визите в рамках исследования будет отмечено клинически значимое ухудшение результатов по сравнению с исходным уровнем, эти изменения будут задокументированы как АЕ в eCRF АЕ. Клиническая значимость определяется как любое изменение физических данных, имеющее медицинское значение, которое может привести к изменению медицинской помощи. Исследователь будет продолжать наблюдение за субъектом до тех пор, пока параметр не вернется к степени ≤ 1 или к исходному состоянию, или пока исследователь не определит, что дальнейшее наблюдение больше не является необходимым с медицинской точки зрения.

(v) Офтальмологическое обследование

[00764] Требуется офтальмологическое обследование субъектов с недавними жалобами на глаза (в течение 3 месяцев после скрининга). Оценки должны включать следующее: остроту зрения, щелевую лампу, тонометрию и осмотр глазного дна с дилатацией. Допускается предварительное офтальмологическое обследование, проведенное в течение 3 месяцев после скрининга, при условии, что симптомы не были новыми после осмотра. Офтальмологические оценки во время лечения должны проводиться в соответствии со стандартом медицинской помощи или по клиническим показаниям (например, у субъекта

появляются новые или ухудшаются глазные симптомы). Обследование с помощью щелевой лампы ЕОТ требуется для субъектов, которые испытывают побочные эффекты роговицы во время исследования. Исследования ЕОТ с помощью щелевой лампы необходимо проводить через ≥ 4 недель после последней дозы.

[00765] Дополнительные обследования глаз проводятся по клиническим показаниям.

(vi) Электрокардиограмма

[00766] Стандартная ЭКГ в 12 отведениях будет выполнена и оценена с использованием местных стандартных процедур в соответствии с графиком оценок в Таблице 10. Клинически значимые аномальные результаты при скрининге должны быть зарегистрированы как история болезни.

6.1.6.6 Нежелательные явления и другие аспекты безопасности

(i) Определение нежелательных явлений

[00767] АЕ (adverse event) — это любое неблагоприятное медицинское явление у субъекта, временно связанное с применением лекарственного средства, независимо от того, считается ли оно связанным с лекарственным средством или нет. Таким образом, АЕ может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая аномальные лабораторные данные), симптомом или заболеванием (новым или обострившимся), временно связанным с применением лекарственного средства.

[00768] Для выявления любых явлений, которые могут быть связаны с процедурами исследования и могут привести к изменению проведения исследования, спонсор собирает АЕ, даже если субъект не получал лечения исследуемым средством. Сбор АЕ начинается после подписания информированного согласия и будет собираться в течение 30 дней после последней дозы исследуемого препарата.

(a) Аномальные результаты лабораторных исследований

[00769] Любые аномальные результаты лабораторных анализов (например, гематологические, биохимические или анализы мочи) или другие оценки безопасности (например, ЭКГ, рентгенограммы, измерения основных показателей жизнедеятельности, физикальное обследование), в том числе те, которые ухудшаются по сравнению с исходным уровнем, которые считаются клинически значимыми по медицинскому и научному мнению исследователя и не связанный с основным заболеванием, следует регистрировать как (S)АЕ.

[00770] Любые клинически значимые аномальные лабораторные данные или другие аномальные оценки безопасности, которые связаны с основным заболеванием, не требуют регистрации в качестве (S)АЕ, если только исследователь не расценит их как более тяжелые, чем ожидалось для состояния субъекта.

[00771] Повторение ненормального лабораторного теста или другой оценки безопасности при отсутствии любого из вышеперечисленных критериев не является АЕ. Любой аномальный результат теста, признанный ошибкой, не требует регистрации АЕ.

(b) Возможные случаи лекарственного поражения печени

[00772] См. раздел 6.1.9.2 «Мониторинг и оценка безопасности печени» для получения подробных инструкций по медикаментозному поражению печени (DILI). Аномальные значения аспартатаминотрансферазы (AST) и/или аланинаминотрансферазы (ALT) одновременно или с аномальным повышением общего билирубина, которые соответствуют критериям, изложенным в Разделе 6.1.9.2 Мониторинг и оценка безопасности печени, при отсутствии других причин повреждения печени, считаются потенциальными случаями лекарственного поражения печени (потенциальные случаи по закону Хи) и всегда должны рассматриваться как важные медицинские явления, о которых сообщается в соответствии с Разделом 6.1.6.6(v) (Сообщение о серьезных нежелательных явлениях).

(c) Прогрессирование заболевания и конечные точки исследования

[00773] В соответствии с этим протоколом следующие явления не будут рассматриваться как АЕ:

- Прогрессирование заболевания: явления, включая определенные конечные точки исследования, которые четко соответствуют ожидаемому характеру прогрессирования основного заболевания, не должны регистрироваться как АЕ, если только они не привели к смерти. Эти данные будут зафиксированы как данные оценки эффективности, как указано в Разделе 6.1.6.3 «Оценка эффективности». Если есть какая-либо неопределенность в отношении того, связано ли явление с ожидаемым прогрессированием заболевания и/или имеются данные, свидетельствующие о наличии причинно-следственной связи между исследуемым средством и явлением, о нем следует сообщать как о (S)АЕ. Все случаи смерти в течение 30 дней после приема последней дозы исследуемого средства должны быть зарегистрированы как SAE.
- Предварительно запланированные и плановые госпитализации или процедуры для диагностических, терапевтических или хирургических процедур по поводу ранее существовавшего состояния, которое не ухудшилось в ходе клинического исследования. Эти процедуры собраны в соответствии с Руководством по заполнению eCRF.

(ii) Определение серьезных нежелательных явлений (SAE)

[00774] АЕ считается «серьезным», если, по мнению исследователя или спонсора, оно приводит к любому из следующих исходов:

- Приводит к смерти
- Является опасным для жизни (АЕ считается «опасным для жизни», если, по мнению исследователя или спонсора, его возникновение подвергает субъекта непосредственному риску смерти. Не включается АЕ, которое, если бы оно возникло в более тяжелой форме, могло бы привести к смерти)
- Приводит к стойкой или значительной инвалидности/недееспособности или существенному нарушению способности вести нормальную жизнедеятельность.
- Приводит к врожденной аномалии или врожденному дефекту
- Требуется стационарной госпитализации (за исключением плановых процедур, разрешенных в исследовании) или ведет к продлению госпитализации (за исключением случаев, когда продление плановой госпитализации не вызвано АЕ). Госпитализация для лечения/обследования/осмотра, вызванная АЕ, считается серьезной.)
- Другие важные с медицинской точки зрения явления (определенные в пункте ниже)

[00775] Медицинская и научная оценка должна быть использована при принятии решения о том, уместно ли ускоренное сообщение в других ситуациях, таких как важные медицинские явления, которые могут не представлять непосредственной угрозы для жизни или привести к смерти или госпитализации, но могут поставить под угрозу субъект или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из других результатов, приведенных в определении выше. Эти явления, в том числе те, которые могут привести к инвалидности/нетрудоспособности, обычно считаются серьезными. Примерами таких мероприятий являются интенсивное лечение в приемном покое или дома при аллергическом бронхоспазме; дискразия крови или судороги, которые не приводят к госпитализации; или развитие наркотической зависимости или злоупотребления наркотиками.

[00776] У спонсора есть список явлений, которые они классифицируют как «всегда серьезные». Если сообщается о АЕ, которое считается явлениями в соответствии с этой классификацией как «всегда серьезное», может быть запрошена дополнительная информация о явлении.

(iii) Критерии причинно-следственной связи с исследуемым лекарственным средством

[00777] Исследователь обязан оценить взаимосвязь между исследуемым средством и каждым случаем каждого (S)АЕ. Исследователь будет использовать клиническую оценку, чтобы определить взаимосвязь. Исследователь также должен использовать предоставленную в данном документе информацию и/или Информацию о продукте для продаваемых продуктов. Исследователя просят предоставить объяснение причинно-следственной связи для каждого SAE, и он должен задокументировать это в рабочем листе SAE.

[00778] Оценка причинно-следственной связи является одним из критериев, используемых при определении требований к нормативной отчетности. Исследователь может пересмотреть свою оценку причинно-следственной связи в свете новой информации о SAE и должен отправить последующий отчет о SAE и обновить eCRF новой информацией и обновленной оценкой причинно-следственной связи.

[00779] После обзора соответствующих данных причинно-следственная связь между исследуемым средством и каждым (S)АЕ будет оцениваться путем ответов «да» или «нет» на вопрос «Считаете ли вы, что существует разумная вероятность того, что явление может были вызваны исследуемым лекарственным средством».

[00780] При оценке причинно-следственной связи необходимо учитывать следующие факторы при принятии решения о наличии доказательств и/или аргументов, позволяющих предположить, что существует «разумная вероятность» того, что (S)АЕ могло быть вызвано исследуемым средством (а не связь не может быть исключена) или если есть основания разумно отрицать причинно-следственную связь:

- Правдоподобная временная связь между воздействием исследуемого средства и началом и/или окончанием (S)АЕ. Действительно ли субъект получил исследуемое средство? Возникло ли (S)АЕ в разумной временной связи с введением исследуемого средства?
- Правдоподобие; т. е. могло ли явление быть вызвано исследуемым средством? Учитывайте биологический и/или фармакологический механизм, период полувыведения, литературные данные, класс препарата, данные доклинических и клинических исследований и т. д.
- Уменьшение нагрузки/Уменьшение дозы/Повторная стимуляция:
 - Исчезло или улучшилось (S)АЕ после отмены или снижения дозы подозреваемого средства? Также рассмотрите влияние обработки явления при оценке опыта снятия нагрузки.
 - Возникало ли (S)АЕ повторно, если подозреваемое средство было

повторно введено после прекращения приема?

- Результаты лабораторных или других анализов; конкретное лабораторное исследование поддерживает оценку взаимосвязи между (S)АЕ и исследуемым средством (например, на основе значений до, во время и после лечения)
- Доступные альтернативные объяснения, не зависящие от воздействия исследуемого лекарственного средства; такие как другие сопутствующие лекарственные средства, история болезни в прошлом, параллельное или основное заболевание, факторы риска, включая медицинский и семейный анамнез, время года, местонахождение и т. д., а также сила альтернативного объяснения

[00781] Могут быть ситуации, когда произошло SAE, а у исследователя есть минимум информации для включения в первоначальный отчет спонсору. Однако очень важно, чтобы исследователь всегда проводил оценку причинно-следственной связи для каждого явления до первоначальной передачи данных SAE спонсору. При ограниченной или недостаточной информации о явлении для вынесения обоснованного суждения и при отсутствии каких-либо указаний или доказательств для установления причинно-следственной связи следует рассматривать оценку причинно-следственной связи как «нет». В таком случае ожидается, что следователь получит дополнительную информацию о явлении как можно скорее и повторно оценит причинно-следственную связь после получения дополнительной информации.

(iv) Критерии определения тяжести нежелательного явления

[00782] АЕ, включая аномальные клинические лабораторные показатели, будут классифицироваться в соответствии с рекомендациями NCI-CTCAE (версия 4.03). Элементы, не указанные в версии 4.03 NCI-CTCAE, будут оцениваться в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 20 ниже, и вноситься в eCRF.

Таблица 20.

Степень	Стандарт оценки
1-Легкая	Бессимптомная или с легкими симптомами, примечание клиническое или диагностическое наблюдения; вмешательство не показано.
2-В умеренной степени	Показано местное или неинвазивное вмешательство.
3-Тяжелая	Медицински значимое, но не опасное для жизни состояние, госпитализация или длительная госпитализация.

Степень	Стандарт оценки
4-Опасная для жизни	Опасные для жизни последствия, показано срочное вмешательство
5-Смерть	Смерть, связанная с АЕ

[00783] Исследователь будет использовать следующие определения для оценки тяжести каждого нежелательного явления.

- Легкая: без нарушения нормальной повседневной деятельности
- Умеренная: влияет на обычную повседневную деятельность
- Тяжелая: неспособность выполнять повседневные действия

(v) Сообщение о серьезных нежелательных явлениях

[00784] Сбор АЕ и ускоренная отчетность о SAE начнутся после получения информированного согласия и будут продолжаться до 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

[00785] В случае SAE исследователь должен немедленно связаться со спонсором по факсу или электронной почте (в течение 24 часов после получения информации).

[00786] Исследователь должен заполнить и отправить рабочий лист SAE, содержащий всю информацию, требуемую местными и/или региональными нормами, спонсору по электронной почте или факсу немедленно (в течение 24 часов с момента получения информации). Если отправка рабочего листа SAE по факсу невозможна или невозможна в течение 24 часов, следует сообщить об этом местному контактному лицу по вопросам безопасности лекарственных средств по телефону.

[00787] Требуется следующая минимальная информация:

- Международный номер исследования (ISN)/номер исследования,
- Номер субъекта, пол и возраст,
- Дата отчета,
- Описание SAE (явление, критерии серьезности),
- Причинно-следственная связь с исследуемым лекарственным средством (включая причину) и
- предоставленное лекарственное средство (если есть)

(vi) Последующее наблюдение за нежелательными явлениями

[00788] Все нежелательные явления, возникшие во время или после того, как субъект прекратил участие в исследовании, подлежат наблюдению до тех пор, пока они не разрешатся или не будут признаны более клинически значимыми, или пока они не станут

хроническими до такой степени, что исследователь может их полностью охарактеризовать.

[00789] Если после периода сбора данных о АЕ, определенного в протоколе (см. Раздел 6.1.6.6(i) «Определение нежелательного явления»), АЕ переходит в SAE или исследователь узнает о любом (S)АЕ, включая смерть, когда он/она считает, что разумная вероятность того, что это связано с лечением исследуемым лекарственным средством или участием в исследовании, исследователь должен незамедлительно уведомить спонсора.

(vii) Мониторинг распространенных серьезных нежелательных явлений

[00790] Распространенные SAE — это SAE, которые обычно ожидаются в исследуемой популяции независимо от воздействия лекарственных средств. SAE, классифицированные как «распространенные», приведены для справки в Разделе 6.1.9.3 «Частые серьезные нежелательные явления». Список НЕ изменяет обязанности исследователя сообщать, ни его обязанности проводить оценку причинно-следственной связи, и не предотвращает необходимость сообщать о АЕ, соответствующем определению SAE, как указано выше. Цель этого списка — предупредить исследователя о том, что некоторые явления, о которых сообщалось как о SAE, могут не требовать срочного сообщения регулирующим органам на основании классификации «обычных SAE», как указано в Разделе 6.1.9.3 «Обычные серьезные нежелательные явления». Спонсор будет следить за этими явлениями на протяжении всего исследования на предмет любых изменений частоты. О любых изменениях в этом списке будет сообщено участвующим центрам клинических испытаний. Исследователи должны сообщать об отдельных случаях этих явлений, как указано в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщения о серьезных нежелательных явлениях».

(viii) Особые ситуации

[00791] Определенные Особые ситуации, наблюдаемые в связи с исследуемым(и) препаратом(ами), такие как неправильное введение (например, неправильная доза исследуемого лекарственного средства, препарата сравнения или фоновой терапии), собираются в eCRF как Отклонение от протокола в соответствии с Разделом 6.1.8.8 Основные отклонения от протокола или может потребоваться специальная отчетность, как описано ниже. Эти Особые ситуации не считаются АЕ, но о них необходимо сообщить спонсору в сроки, указанные ниже.

[00792] Если Особая ситуация связана с АЕ или приводит к АЕ, АЕ должно оцениваться отдельно от Особой ситуацией и фиксироваться как АЕ в eCRF. Если АЕ соответствует определению SAE, о SAE следует сообщать, как описано в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщения о серьезных нежелательных явлениях», а сведения о соответствующей Особой ситуации должны быть включены в клиническое описание в рабочем листе SAE.

[00793] Особые ситуации представляют собой:

- Беременность
- Лекарственная ошибка и передозировка
- Неправильное использование/злоупотребление
- Профессиональное воздействие
- Подозрение на лекарственное взаимодействие

(а) Беременность

[00794] Если субъект женского пола забеременеет во время периода приема исследуемого лекарственного средства или в течение 6 месяцев после прекращения приема лекарственного средства, исследователь должен сообщить об этом спонсору в соответствии со сроками, указанными в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщение о серьезных нежелательных явлениях», используя Форму отчета о беременности и в eCRF.

[00795] Исследователь попытается собрать информацию о беременности любой женщины-партнера субъекта-мужчины, которая забеременеет во время периода приема исследуемого лекарственного средства или в течение 6 месяцев после прекращения приема лекарственного средства, и сообщит эту информацию спонсору в соответствии со сроками, указанными в Разделе 6.1.6.6(v) Сообщение о серьезных нежелательных явлениях с использованием формы сообщения о беременности.

[00796] В эту информацию должны быть включены предполагаемая дата родов или предполагаемая дата окончания беременности, последняя менструация, предполагаемая дата зачатия, результат беременности и неонатальные данные и т. д.

[00797] Хотя беременность сама по себе не считается АЕ или SAE, любое осложнение беременности или прекращение (включая плановое прерывание) беременности должно быть сообщено для исследуемой женщины как АЕ в eCRF или SAE в соответствии с Разделом 6.1.6.6(v) Сообщение о серьезных нежелательных явлениях. Для (S)АЕ, испытанных женщиной-партнером мужчины, о (S)АЕ следует сообщать через форму отчета о беременности.

[00798] Дополнительная информация об исходе беременности, когда она также классифицируется как SAE, приведена ниже:

- " Самопроизвольный аборт" включает выкидыш, аборт и замершую беременность.
- Смерть новорожденного или младенца в течение 1 месяца после рождения следует регистрировать как SAE независимо от ее связи с исследуемым лекарственным средством.
- Если младенец умирает более чем через 1 месяц после рождения, следует

сообщить, если связь между смертью и внутриутробным воздействием исследуемого лекарственного средства оценивается исследователем как «возможная».

- Врожденная аномалия (в том числе аномалия при невынашивании плода)

[00799] Если врожденная аномалия не выявлена до самопроизвольного аборта или выкидыша, эмбрион или плод следует оценить на наличие врожденных дефектов путем визуального осмотра. О (S)AE, пережитых новорожденным/младенцем, следует сообщать в форме отчета о беременности. Как правило, последующее наблюдение длится не более 6–8 недель после предполагаемой даты родов.

- (b) Ошибка при приеме лекарственных средств, передозировка и «использование не по прямому назначению»

[00800] Если есть подозрение на лекарственную ошибку, передозировку или «использование не по прямому назначению» (т. е. использование за пределами того, что указано в протоколе), см. раздел 6.1.8.8 «Основные отклонения от протокола». О любых связанных (S)AE следует сообщать в eCRF. Если AE соответствует определению SAE, о SAE также следует сообщать, как описано в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщение о серьезных нежелательных явлениях», вместе с подробной информацией об ошибке лечения, передозировке или «использовании не по назначению».

[00801] В случае подозрения на передозировку EV или случайную инфузию в виде болюса субъект должен получать поддерживающую терапию и наблюдение. При необходимости следует связаться с медицинским монитором/экспертом.

[00802] Специфических процедур для лечения передозировки EV или случайной болюсной инфузии не существует, и может быть назначено только поддерживающее лечение. В случае случайной передозировки EV или его случайного болюсного введения исследователь/суб-исследователь проведет неотложные процедуры и/или общую поддерживающую терапию в соответствии с симптомами, чтобы обеспечить безопасность субъекта.

[00803] В случае подозрения на передозировку паклитаксела, доцетаксела или винфлунина см. утвержденную инструкцию по применению, инструкцию по применению или местную информацию о продукте, предоставленную производителем для каждого агента.

[00804] Случаи передозировки должны быть зарегистрированы в eCRF с фактически введенными дозами.

- (c) Неправильное использование/злоупотребление

[00805] При подозрении на неправомерное использование или злоупотребление исследуемым лекарственным средством(средствами) исследователь должен немедленно (в течение 24 часов с момента получения информации) направить спонсору по факсу или электронной почте рабочий лист особой ситуации. О любых связанных (S)AE следует сообщать в eCRF. Если AE соответствует определению SAE, о SAE также следует сообщать, как описано в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщение о серьезных нежелательных явлениях», вместе с подробной информацией о неправильном использовании или злоупотреблении исследуемым лекарственным средством (средствами).

(d) Профессиональное воздействие

[00806] В случае профессионального контакта с исследуемым лекарственным средством (например, непреднамеренного контакта с исследуемым лекарственным средством (средствами) персонала исследовательского центра во время подготовки его к введению пациенту) исследователь должен направить бланк специальной ситуации спонсору по факсу или немедленно по электронной почте (в течение 24 часов после получения информации). Любые сопутствующие (S)AE, произошедшие с человеком в связи с Особой ситуацией или в результате ее возникновения, должны быть указаны в рабочем листе Особых ситуаций.

(e) Подозрение на лекарственное взаимодействие

[00807] Если есть подозрение на лекарственное взаимодействие, связанное с исследуемым(и) средством(ами), исследователь должен немедленно (в течение 24 часов с момента получения информации) направить спонсору бланк специальной ситуации по факсу или электронной почте. О любых связанных (S)AE следует сообщать в eCRF. Если AE соответствует определению SAE, о SAE также следует сообщать, как описано в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщение о серьезных нежелательных явлениях», вместе с подробной информацией о предполагаемом взаимодействии между лекарственными средствами.

(ix) Предоставление новой информации, влияющей на проведение исследования

[00808] При появлении новой информации, необходимой для надлежащего проведения клинического исследования, спонсор информирует об этом всех исследователей, участвующих в клиническом исследовании, а также регулирующие органы. Следователи должны информировать IRB/IEC о такой информации, когда это необходимо.

[00809] Исследователь также проинформирует субъектов, которые должны будут подписать обновленную форму информированного согласия, чтобы продолжить клиническое исследование.

- (х) Отклонения от протокола и другие действия, предпринятые для предотвращения опасного для жизни риска для субъектов

[00810] Исследователь не должен отступать от протокола, за исключением экстренного случая, во избежание рисков для испытуемых. Когда исследователь не следует протоколу, чтобы избежать срочных рисков для испытуемых, исследователь должен предпринять следующие действия.

1. Опишите содержание отклонения и его причины в письменном уведомлении и немедленно направьте документ с указанием отклонения или поправки и причин спонсору и руководителю исследовательского центра. Сохраняйте копию уведомления.
2. При первой же возможности проконсультируйтесь со спонсором в случаях, когда необходимо внести поправки в протокол. Получите одобрение проекта измененного протокола от IRB и руководителя исследовательского центра, а также письменное одобрение от спонсора.

6.1.6.7 Концентрация исследуемого лекарственного средства

[00811] Образцы крови для РК и АТА будут собираться на протяжении всего исследования в соответствии с графиком сбора образцов, представленным в Таблице 11. Утвержденные анализы будут использоваться для измерения концентраций ADC, общего количества антител (TAб) и ММАЕ в сыворотке или плазме. Образцы РК будут собраны и заархивированы для возможного анализа других видов, связанных с EV. Утвержденный анализ также будет использоваться для определения уровней АТА в сыворотке.

[00812] Информацию о сборе, обработке, хранении и транспортировке проб см. в Руководстве для лаборатории.

6.1.6.8 Другие измерения, оценки или методы

- (i) Поисковые биомаркеры

[00813] Процедуры сбора, обработки и доставки образцов будут указаны в лабораторном руководстве.

[00814] Образцы, описанные в разделах 6.1.6.8(ii) «Биомаркеры в крови» и 6.1.6.8(iii) «Биомаркеры в опухолевой ткани до лечения», могут быть проанализированы на наличие других биомаркеров, включая ДНК, РНК и белок, для изучения возможных ассоциаций с механизмами резистентности или чувствительность к исследуемому лечению, динамические изменения, связанные с исследуемым лечением, и разработка метода или валидация диагностических тестов, связанных с исследуемым лечением.

[00815] Образцы могут храниться на объекте Спонсора исследования или в контрактной

лаборатории в течение 15 лет после закрытия базы данных, после чего образцы будут уничтожены.

(ii) Биомаркеры в крови

[00816] Образцы плазмы и мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), собранные в исходные и постисходные моменты времени, могут быть проанализированы на маркеры иммунной функции, субпопуляции иммунных клеток и цитокины. Образец плазмы и PBMC можно использовать для дополнительных поисковых анализов, как описано в Разделе 6.1.6.8(i) Исследовательский биомаркер.

(iii) Биомаркеры в опухолевой ткани до лечения

[00817] При скрининге необходимо представить опухолевой блок FFPE или свежесрезанные неокрашенные заряженные предметные стекла (не менее 10 и до 15 предметных стекол) (если не получено предварительное одобрение от спонсора). Приемлема либо архивная ткань, либо свежая опухолевая ткань до лечения (полученная из свежей биопсии). Подробности см. в лабораторном руководстве. Образцы опухолевой ткани могут быть проанализированы на экспрессию нектин-4, маркеры подтипа заболевания и маркеры, связанные с иммунным микроокружением опухоли. Образец ткани можно использовать для дополнительных поисковых анализов, как описано в Разделе 6.1.6.8(i) Исследовательский биомаркер.

(iv) Образец крови для будущего фармакогеномного анализа (ретроспективный)

[00818] В будущем могут быть проведены исследования фармакогеномики (PGx) для анализа или определения генов, имеющих отношение к клиническому ответу, фармакокинетике и вопросам токсичности/безопасности. После рандомизации (см. график оценок) будет взят образец цельной крови объемом 4 мл для возможного ретроспективного анализа PGx. Образцы будут отправлены спонсору, назначенному банком CRO.

[00819] Подробная информация о процедурах сбора, маркировки, хранения и транспортировки образцов будет представлена в отдельном лабораторном руководстве.

[00820] См. раздел 6.1.9.4 Ретроспективное дополнительное исследование PGx для получения дополнительной информации о банковских процедурах.

(v) Основной опросник EORTC по качеству жизни, QLQ-C30

[00821] QLQ-C30 был разработан для измерения аспектов качества жизни, относящихся к пациентам с широким спектром онкологических заболеваний, которые участвуют в клинических испытаниях. Sneeuw KC, *et al.*, *J Clin Epidemiol.* 1998;51:617-31; Aaronson NK, *et al.*, *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-76. Текущая версия основного инструмента (QLQ-C30,

версия 3) представляет собой анкету из 30 пунктов, состоящую из следующего:

- функциональные области (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная, социальная);
- 3 шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота);
- Отдельные пункты по симптомам (одышка, потеря аппетита, нарушение сна, запор, диарея) и финансовым последствиям заболевания; и
- 2 глобальных элемента (здоровье, общее качество жизни).

(vi) Измерения EuroQOL-5

[00822] EQ-5D-5L — это стандартизированный инструмент, разработанный EuroQOL Group для использования в качестве общей оценки состояния здоровья на основе предпочтений. Он применим к широкому спектру состояний здоровья и методов лечения и обеспечивает простой описательный профиль и единое значение индекса для состояния здоровья. EQ-5D-5L представляет собой самооценку функционирования и благополучия, состоящую из 5 пунктов, которая оценивает 5 аспектов здоровья, включая подвижность, самообслуживание, обычную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию. Каждое измерение включает 5 уровней (нет проблем, незначительные проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы, экстремальные проблемы). Уникальное состояние здоровья EQ-5D-5L определяется путем объединения 1 уровня каждого из 5 измерений. В этом вопроснике также фиксируется самооценка состояния здоровья респондента по вертикальной градуированной (от 0 до 100) визуально-аналоговой шкале. Ответы на 5 пунктов также будут преобразованы во взвешенный индекс состояния здоровья (показатель полезности), основанный на значениях, полученных из выборок генеральной совокупности. Herdman M, et al., *Qual Life Res.* 2011;20(10):1727-36

(vii) Использование ресурсов здравоохранения (HRU)

[00823] Информация HRU будет собираться с особым вниманием к количеству субъектов, у которых есть незапланированное использование ресурсов здравоохранения, связанное с клиническими явлениями или АЕ у всех субъектов (раздел 6.1.9.7).

6.1.6.9 Общее количество крови

[00824] Общее количество крови, собранной для оценки исследования для каждого субъекта, будет варьироваться в зависимости от того, как долго субъект остается на лечении.

[00825] В любое время в ходе исследования, если обнаруживаются какие-либо лабораторные отклонения у субъекта или для оценки заболевания, может быть взят дополнительный образец крови для мониторинга.

[00826] Дополнительная кровь помимо стандартного мониторинга, которая будет взята для этого исследования, будет включать забор крови для оценки приемлемости; гематологические и химические оценки в определенные моменты времени для конкретного исследования; фармакокинетика; и биоаналитический отбор проб.

[00827] Максимальный объем собранной крови составляет приблизительно 130,0 мл в цикле 1 для субъектов, рандомизированных в группу А, и 37,0 мл в цикле 1 для субъектов, рандомизированных в группу В. Максимальный объем крови, собранный для субъектов, которые участвуют в цикле от 2 до цикла 6 и завершают посещение ЕОТ, составляет 219,0 мл для субъектов, рандомизированных в группу А, и 164,0 мл для субъектов, рандомизированных в группу В.

6.1.7 ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

6.1.7.1 Прекращение лечения для отдельного субъекта (субъектов)

[00828] Прекращение лечения применяется к субъекту, который включен в исследование и для которого исследуемое лечение прекращается безвозвратно по любой причине.

[00829] Субъект может прекратить прием исследуемого лекарственного средства и/или выйти из исследования по любой причине и в любое время без объяснения причин и без наказания или ущерба. Исследователь также может в любой момент прекратить участие субъекта в исследовании или прекратить его участие в исследовании, если этого требует клиническое состояние субъекта.

[00830] Все субъекты, прекратившие прием исследуемого лекарственного средства, останутся в исследовании и должны продолжать соблюдаться в соответствии с конкретными протокольными процедурами последующего наблюдения, как указано в Графике оценок (Таблица 10), до тех пор, пока субъект специально не отзовет согласие на любой дальнейший контакт с ним/ней или другими лицами. предварительно уполномоченный участником на предоставление этой информации.

[00831] Если субъект выбывает из исследования из-за продолжающегося АЕ или нерешенного лабораторного результата, который значительно выходит за пределы референтного диапазона, исследователь будет пытаться обеспечить последующее наблюдение до тех пор, пока состояние не стабилизируется или перестанет быть клинически значимым.

[00832] Ниже приведены критерии прекращения лечения для отдельных субъектов:

- У субъекта прогрессирует радиологическое заболевание.
- Субъекту необходимо пройти еще одно системное противораковое лечение основного или нового рака.

- У субъекта развивается неприемлемая токсичность.
- Субъект женского пола беременеет.
- Исследователь решает, что прекращение исследования отвечает интересам субъекта.
- Субъект отказывается от дальнейшего лечения.
- Субъект не соблюдает протокол на основании оценки исследователя или медицинского наблюдателя.
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по его местонахождению.
- Смерть.

[00833] Субъекты, которые прекращают прием исследуемого лекарственного средства до достижения PFS1 и вступают в период последующего наблюдения после лечения, будут исключены из периода после лечения, если произойдет любое из следующего:

- У субъекта развивается рентгенологическое прогрессирующее заболевание (т. е. PFS1) на основании оценки исследователя.
- Субъект начинает новое системное противораковое лечение (первая линия противоопухолевой терапии после прекращения приема исследуемого лекарственного средства)
- Смерть
- Субъект отказывается от дальнейшего участия в исследовании (т. е. отзывает согласие)
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по определению его местонахождения

[00834] Субъект будет исключен из долгосрочного периода наблюдения (для PFS2), если произойдет любое из следующего:

- Субъект начинает новое системное противораковое лечение (вторая линия противоопухолевой терапии после прекращения приема исследуемого лекарственного средства)
- Субъект демонстрирует признаки болезни Паркинсона, основанные на оценке следователя.
- Субъект отказывается от дальнейшего участия в исследовании (т. е. отзывает согласие)
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по определению его местонахождения
- Смерть
- Спонсор завершает длительный период последующего наблюдения

[00835] Субъект будет исключен из периода наблюдения за выживанием, если

произойдет любое из следующего:

- Субъект отказывается от дальнейшего участия в исследовании (т. е. отзывает согласие)
- Субъект выбывает из-под наблюдения, несмотря на разумные усилия исследователя по определению его местонахождения
- Смерть
- Спонсор завершает период последующего сбора данных о выживании

6.1.8 СТАТИСТИЧЕСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

[00836] План статистического анализа (SAP) будет написан для предоставления деталей анализа, а также спецификаций для таблиц, списков и фигур, которые должны быть подготовлены. SAP будет завершен до того, как будет зачислен первый субъект. Любые изменения по сравнению с анализами, запланированными в SAP, будут обоснованы в отчете о клиническом исследовании.

[00837] Как правило, непрерывные данные будут объединены с описательной статистикой (количество субъектов, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, медиана и максимум), а также частота и процент для категориальных данных.

6.1.8.1 Размер образца

[00838] Приблизительно 600 субъектов будут рандомизированы в соотношении 1:1 в 2 группы лечения: EV.

[00839] (группа А) и химиотерапия (группа В). Рандомизация будет стратифицирована по исходному уровню PS ECOG (0 против 1), регионам мира (западная часть ЕС, США или остальной мир) и метастазам в печень (да или нет). Предполагая, что HR = 0,75 (медиана ОВ в группах А и В составляет 10,7 месяцев и месяцев соответственно), частота выбывания 10 %, окончательный анализ при запланированных 439 случаях смерти и 1 промежуточный анализ при 65 % от общего числа запланированных явлений (285 случаев смерти), этот размер выборки обеспечит мощность 85 % для обнаружения статистически значимой разницы при общей частоте ошибок типа I, равной 0,025.

[00840] Размер выборки определяется операционной системой основной конечной точки; 600 субъектов обеспечат мощность более 90 % для выявления статистически значимых различий по выбранным вторичным конечным точкам: PFS1 (при условии, что медиана PFS1 в группе А и группе В составляет 6 месяцев и 4 месяца соответственно), ORR и DCR (при условии, что разница в лечении составляет 15 % между группой А и группой В как для ORR, так и для DCR).

6.1.8.2 Наборы для анализа

[00841] Подробные критерии для наборов для анализа будут изложены в SAP или

Спецификациях классификации, а распределение субъектов по наборам для анализа будет определено до жесткой блокировки базы данных.

(i) Полный набор для анализа

[00842] Полный набор для анализа (FAS) будет состоять из всех субъектов, которые рандомизированы. Этот набор для анализа соответствует принципу намерения лечить (ITT), который включает всех рандомизированных субъектов, FAS эквивалентен ITT-популяции. Это будет основной набор анализов для анализа эффективности, за исключением конечных точек эффективности, связанных с ответом.

(ii) Набор для анализа безопасности

[00843] Набор для анализа безопасности (SAF), который состоит из всех субъектов, получивших любое количество исследуемого лекарственного средства, будет использоваться для анализа безопасности.

(iii) Набор для оценки ответа

[00844] Набор для оценки ответа (RES) определяется как все субъекты в FAS и с измеримым заболеванием на исходном уровне и имели последующее наблюдение не менее 6 месяцев с момента рандомизации. RES будет использоваться для первичного анализа эффективности конечных точек, связанных с ответом, например, ORR и DCR.

(iv) Набор для фармакокинетического анализа

[00845] Набор для анализа фармакокинетики (PKAS) включает субъектов, которые получали активное лекарственное средство, у которых был собран и проанализирован по меньшей мере один образец крови для измерения концентраций TAb, ADC и MMAE в сыворотке/плазме, и для которых время отбора проб и время дозирования на день забора известен.

6.1.8.3 Демографические и исходные характеристики

[00846] Демографические и исходные характеристики будут суммированы по группам лечения и в целом. Этническое происхождение будет суммировано только в демографической таблице. Описательная статистика будет включать количество субъектов, среднее значение, стандартное отклонение, минимум, медиану и максимум для непрерывных конечных точек, а также частоту и процент для категориальных конечных точек.

(i) Диспозиция субъекта

[00847] Количество и процент субъектов, завершивших и прекративших лечение, а также причины прекращения лечения будут представлены для всех рандомизированных субъектов и для субъектов в SAF по группам лечения и в целом. Аналогичные таблицы для

скрининга, распределения периода исследования и распределения последующего наблюдения также будут представлены для всех рандомизированных субъектов по группам лечения и в целом. Будут перечислены все детали диспозиции и даты первой и последней оценок по каждому субъекту.

(ii) Предыдущие и сопутствующие лекарственные средства

[00848] Все предыдущие и сопутствующие лекарственные средства будут представлены в списке. Частота сопутствующих лекарственных средств (рецептурных, безрецептурных и пищевых добавок) будет обобщена по группам лечения и предпочтительному термину (PT) для SAF. Лекарственные средства будут кодироваться с использованием словаря лекарственных средств ВОЗ. Лекарственные средства будут подсчитываться по количеству субъектов, принявших каждое лекарственное средство. Субъект, принимающий одно и то же лекарственное средство несколько раз, будет засчитан только один раз для этого лекарственного средства. Лекарственные средства будут представлены в порядке убывания частоты в зависимости от общего количества субъектов, которые принимали каждое лекарственное средство.

(iii) Медицинский анамнез

[00849] История болезни по каждому субъекту будет представлена в виде списка. Подробная история болезни для каждого субъекта будет получена во время периода скрининга и будет обобщена по группам лечения и в целом.

6.1.8.4 Анализ эффективности

[00850] Анализ эффективности для OS и PFS был проведен на FAS. Интерпретация результатов статистических тестов основывалась на FAS. Анализ эффективности для конечных точек, связанных с ответом, например, ORR и DCR, был проведен на RES.

[00851] Частота ошибок типа I для семей в этом исследовании строго контролируется на уровне 2,5 % (одностороннее), что позволяет исследованию заявить о положительной первичной конечной точке OB в популяции FAS. OS формально тестировалась как при промежуточном, так и при окончательном анализе. При промежуточном или окончательном анализе формальные проверки гипотез по выбранным вторичным конечным точкам, включая PFS1, ORR и DCR, выполнялись иерархически (в порядке PFS1-> ORR->DCR) только тогда, когда анализ OS был отклонен. Подробная информация об уровнях значимости при промежуточном анализе и окончательном анализе для каждой конечной точки эффективности (OS, PFS1, ORR и DCR) указана в SAP.

(i) Анализ первичной конечной точки

(a) Первичный анализ

[00852] Первичная конечная точка эффективности OS была проанализирована с использованием логарифмического рангового теста, стратифицированного по ECOG PS (0 против 1), регионам мира (западная часть ЕС, США или остальной мир) и метастазам в печень (да или нет). Для анализа использовалась рандомизированная обработка и страты, использованные для рандомизации. Кроме того, стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки отношения рисков и соответствующего 95 % доверительного интервала. Медиана OS была оценена с использованием метода Каплана-Мейера и будет представлена вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом по группам лечения.

[00853] Первичный анализ проводили с помощью FAS.

(b) Анализ чувствительности

[00854] При необходимости могут быть проведены дополнительные анализы, такие как нестратифицированный логарифмический ранговый тест и анализ OS с корректировкой перекрестного эффекта. Подробности указаны в SAP.

(ii) Анализ вторичных конечных точек

(a) Выживаемость без прогрессирования

[00855] Для каждого субъекта PFS1 определяется как время от даты рандомизации до даты рентгенологического прогрессирования заболевания (согласно RECIST V1.1) или до смерти по любой причине. Если субъект не прогрессировал и не умер, субъект подвергался цензуре на дату последней радиологической оценки. Субъекты, которые получают какую-либо дополнительную противораковую терапию по поводу заболевания до рентгенологического прогрессирования, подвергались цензуре на дату последней рентгенологической оценки до начала противораковой терапии.

[00856] Конечная точка эффективности PFS1 была проанализирована с использованием логарифмического рангового теста, стратифицированного по ECOG PS (0 против 1), регионам мира (западная часть ЕС, США или остальной мир) и метастазам в печень (да или нет). Для анализа использовалась рандомизированная обработка и страты, использованные для рандомизации. Кроме того, стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки отношения рисков и соответствующего 95 % доверительного интервала. Медиана PFS1 оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера и сообщалась вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом по группам лечения.

[00857] Первичный анализ проводили с помощью FAS. Также был проведен дополнительный анализ чувствительности для PFS1. Подробности указаны в SAP.

(b) Общая частота ответов

[00858] Общая частота ответов (ORR) определяется как доля субъектов с полным или частичным объективным ответом на основе RECIST V1.1. Сравнение ORR между группой А и группой В было выполнено с использованием стратифицированного теста СМН. Для стратифицированного теста СМН будут использоваться те же факторы стратификации, что и при анализе времени до явления. Разница в частоте ответов между группами лечения будет оцениваться вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом. Кроме того, был оценен ORR для каждой группы, и будет построен соответствующий 95 % доверительный интервал. Первичный анализ проводили с помощью RES.

(c) Продолжительность ответа

[00859] Продолжительность ответа (DOR) определяется как время от даты первого ответа CR/PR в соответствии с RECIST V1.1 (в зависимости от того, что записано первым), который впоследствии подтверждается по оценке исследователя, до даты рентгенологического прогрессирования или даты смерти для субъектов, достигших CR или PR. Если субъект не прогрессировал или не умер, субъект был подвергнут цензуре на дату последней рентгенологической оценки или на дату первого CR/PR, если после первого CR/PR нет никакой другой рентгенологической оценки после исходного уровня. Медиана DOR оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера и сообщалась вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом по группам лечения.

(d) Коэффициент контроля заболеваний (DCR)

[00860] DCR определяется как доля субъектов с полным или частичным объективным ответом или стабильным заболеванием на основе RECIST V1.1. Сравнение DCR между группой А и группой В было выполнено с использованием стратифицированного теста СМН. Для стратифицированного теста СМН использовались те же факторы стратификации, что и при анализе времени до явления. Разница в частоте ответов между группами лечения оценивалась вместе с соответствующим 95 % доверительным интервалом. Кроме того, был оценен DCR для каждой группы, и будет построен соответствующий 95 % доверительный интервал. Первичный анализ проводили с помощью RES.

(e) Параметры QOL и PRO

[00861] Описательные анализы QOL и PRO были выполнены на FAS. Процент заполнения для каждой анкеты суммируется. Дополнительные анализы подробно обсуждаются в плане статистического анализа.

(iii) Анализ подгрупп

[00862] Используя FAS, анализ OS, PFS1 и ORR был повторен с помощью ECOG PS (0

против 1), регионов мира и метастазов в печень соответственно.

[00863] Кроме того, для выбранных конечных точек был проведен анализ подгрупп, чтобы определить, является ли эффект лечения постоянным. Подгруппы могут включать, но не ограничиваться следующим:

- Возрастная категория (< 65 против \geq 65 лет; < 75 против \geq 75 лет)
- Пол (женщина против мужчины)
- Предшествующая платина (цисплатин против карбоплатина против обоих)
- Предыдущие линии системной терапии при местнораспространенном или метастатическом течении (от 1 до 2 против \geq 3)
- Наилучший ответ на самый последний CPI (респондер или не ответивший) CPI на самое последнее лечение (да или нет)
- Исходный уровень гемоглобина (\geq 10 против < 10 г/дл)
- Гистология (уротелиальная карцинома/переходная клетка по сравнению со смешанной уротелиальной карциномой по сравнению с другими)
- Первичная локализация опухоли (верхние мочевые пути или мочевого пузыря/другое)
- Статус курения (никогда, в прошлом и в настоящее время)
- Статус метастазов в головной мозг (предшествующие метастазы в головной мозг по сравнению с отсутствием предшествующих метастазов в головной мозг)
- Выбор исследователя паклитаксела/доцетаксела или винфлунина
- Исходный балл нектин-4 ИНС (<150 против 150 - 225 против >225)
- Предшествующий таксан (да или нет)
- PD-L1 CPS (<10 против \geq 10)

(iv) Анализ конечных точек исследования

[00864] Исследовательский анализ конечных точек эффективности обсуждается в плане статистического анализа.

[00865] Концентрации TAb в сыворотке или плазме, ADC и MMAE суммируются с описательной статистикой в каждый момент времени отбора проб РК с использованием набора для анализа РК. Эти данные могут быть объединены с данными предыдущих исследований популяционного анализа фармакокинетики и фармакокинетики/фармакопеи. Можно изучить взаимосвязь между конечными точками TAb, ADC, MMAE и PD, безопасностью или эффективностью.

6.1.8.5 Частота АТА была суммирована по визитам и в целом с использованием набора анализов безопасности.

6.1.8.6 Анализ безопасности

[00866] SAF использовался для выполнения всех анализов безопасности. Все пролеченные субъекты были проанализированы в соответствии с лечением, которое они получили.

(i) Нежелательные явления

[00867] АЕ кодируются с использованием Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA).

[00868] ТЕАЕ определяется как АЕ, наблюдаемое или ухудшающееся после начала приема исследуемого лекарственного средства.

[00869] Количество и процент субъектов с АЕ, возникшими при лечении, SAE - АЕ, приведшими к отмене лечения, и АЕ, связанными с исследуемым препаратом, суммировали по классам систем органов, предпочтительному сроку и группе лечения. Также были суммированы количество и процент АЕ по степени тяжести. Все АЕ были приведены.

[00870] ТЕАЕ (возникшее при лечении нежелательное явление), связанное с исследуемым лекарственным средством, определяется исследователем как любое ТЕАЕ с причинно-следственной связью «ДА». Также были обобщены интересующие АЕ, классифицированные с помощью индивидуальных запросов MedDRA и/или стандартных запросов MedDRA.

(ii) Лабораторные анализы

[00871] Для количественных лабораторных измерений использовалась описательная статистика для обобщения результатов и изменений по сравнению с исходным уровнем для субъектов в SAF по группам лечения и моментам времени.

[00872] Сдвиги относительно нормальных диапазонов от исходного уровня до каждой временной точки в течение периода лечения в лабораторных тестах также были занесены в таблицу. Лабораторные данные отображаются в списках.

(iii) Основные показатели жизнедеятельности

[00873] Результаты основных показателей жизнедеятельности и изменения по сравнению с исходным уровнем при запланированных визитах были суммированы с описательной статистикой для субъектов в SAF по группам лечения. Данные основных показателей жизнедеятельности отображались в списках.

(iv) Рутинная электрокардиограмма в 12 отведениях

[00874] Результаты ЭКГ в 12 отведениях суммировали по группам лечения и временным точкам.

(v) Статус производительности ECOG

[00875] Приведены сводные статистические данные (количество и процент субъектов)

для каждой категории PS ECOG при каждой оценке. Также резюмируется переход от исходного уровня к последнему посещению или досрочному прекращению. Отрицательные оценки изменений указывают на улучшение. Положительные оценки указывают на снижение производительности.

(vi) Анализ взаимосвязи экспозиция-реакция

[00876] Взаимосвязь между концентрациями TAb, ADC и MMAE и некоторыми конечными точками эффективности или безопасности может быть проанализирована исследовательским образом. Более подробная информация об этих анализах описана в плане анализа «воздействие-реакция».

6.1.8.7 Анализ фармакокинетики

[00877] Приведены индивидуальные и сводные таблицы концентраций TAb и ADC в сыворотке и MMAE в плазме, а также перечень времени взятия крови и концентраций.

[00878] Предоставляются сводные статистические данные, включая n, среднее значение, стандартное отклонение, среднее геометрическое, минимум, медиану, максимум и %CV. Значения ниже нижнего предела количественного определения (BLOQ) не рассчитываются, если все значения являются BLOQ. В случаях, когда более половины индивидуальных данных в группе являются BLOQ, среднее геометрическое не рассчитывается. Могут быть выполнены дополнительные анализы на основе моделей, которые описаны в отдельном плане анализа фармакокинетики популяции.

6.1.8.8 Основные отклонения от протокола и другие анализы

[00879] Значительные отклонения от протокола, как определено в разделе 6.1.8.8 «Основные отклонения от протокола», будут суммированы для всех рандомизированных субъектов по группам лечения и общему количеству, а также по местам. Список данных будет предоставлен центром и субъектом.

[00880] Критерии основных отклонений от протокола будут однозначно определены в сводной таблице и перечне. Уникальные идентификаторы будут следующими:

- PD1 - Включены в исследование, даже если они не удовлетворяют критериям включения,
- PD2 - Разработаны критерии отмены в ходе исследования и не был исключен,
- PD3 - Неправильное лечение или неправильная доза,
- PD4 - Получал исключенное сопутствующее лечение.

6.1.8.9 Промежуточный анализ (и досрочное прекращение клинического исследования)

[00881] Промежуточный анализ эффективности планируется провести после наблюдения приблизительно 285 случаев ОС (около 65% от общего числа запланированных явлений). ОС будет проверена на одностороннем уровне значимости 0,00541 на эффективность в соответствии с границей О'Брайена-Флеминга, реализованной функцией альфа-расхода Lan-DeMets. Lan KKG, DeMets DL. *Biometrika*. 1983;70:659- 63. IDMC может рекомендовать прекратить исследование при промежуточном анализе на основании статистически значимых результатов OS в пользу EV. Когда общее количество смертей достигнет 439, окончательный анализ OS будет проведен на одностороннем уровне значимости 0,02332. Если точное количество явлений при промежуточном и окончательном анализе отличается от запланированного, уровень значимости будет соответствующим образом скорректирован на основе метода О'Брайена-Флеминга с функцией альфа-расхода Лан-ДеМетса.

[00882] Промежуточный анализ будет проводиться IDAC и проверяться IDMC. Кроме того, IDMC будет периодически проводить анализ данных о безопасности во время испытаний. Например, IDMC рассмотрит данные о безопасности после того, как первые 50 субъектов будут рандомизированы и будут принимать исследуемый препарат в течение приблизительно 3 месяцев. Полные процедуры обзора безопасности и промежуточного анализа IDMC будут описаны в отдельном уставе IDMC и Плате промежуточного анализа.

6.1.8.10 Обработка отсутствующих данных, выбросов, окон посещения и другой информации

[00883] Методы внесения отсутствующих данных, если применимо, и определения окон, которые будут использоваться для анализа, будут изложены в SAP.

6.1.9 **ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

6.1.9.1 Список предостерегающих сопутствующих лекарственных средств

[00884] В следующем списке описаны лекарственные средства и продукты, которые являются сильными ингибиторами/индукторами CYP3A, CYP2C8 и ингибиторами р-гликопротеина (P-gp), которых следует избегать, использовать с осторожностью или тщательно контролировать. Этот список не следует рассматривать как всеобъемлющий; проконсультируйтесь с отдельными этикетками лекарственных средств для получения конкретной информации. Если есть опасения или вопросы по поводу одновременного приема каких-либо лекарственных средств, перечисленных ниже, рекомендуется обсуждение со спонсором.

Таблица 21 Список предостерегающих сопутствующих лекарственных средств

Ингибиторы P-gp	Сильные ингибиторы CYP3A	Сильные индукторы CYP3A4	Сильные ингибиторы CYP2C8	Сильные индукторы CYP2C8
амиодарон	боцепревир	карбамазепин	клопидогрель	рифампин
карведилол	кобицистат	энзалутамид	гемфиброзил	
кларитромицин	кониваптан	митотан		
дренадарон	данопревир/	фенитоин		
итраконазол	ритонавир	рифампин		
лапатиниб	элвитегравир/	Зверобой		
лопинавир/ритонавир	ритонавир			
пропафенон	грейпфрутовый сок			
хинидин	индинавир/ритонавир			
ранолазин	итраконазол			
саквинавир/ритонавир	кетоконазол			
телапревир	лопинавир/ритонавир			
типранавир/ритонавир	паритапревир/			
верапамил	ритонавир/ (омбитасвир и/или дасабувир) позаконазол ритонавир саквинавир/ ритонавир телапревир типранавир/ритонавир тролеандомицин вориконазол			

Примечание: Также применимы любые дополнительные сильные ингибиторы/индукторы CYP3A, CYP2C8 и ингибиторы р-гликопротеина (P-gp), которые идентифицированы или станут коммерчески доступными во время продолжающихся клинических испытаний. P-gp: р-гликопротеин

Таблица 22 Описание потенциальных лекарственных реакций

	Группа А: EV	Группа В: доцетаксел	Группа В: винфлунин	Группа В: паклитаксел
Сильный CYP3A4-ингибитор	Внимательно следить	Следует избегать	Следует избегать	Соблюдайте осторожность
Сильный CYP3A4-индуктор		Следует избегать	Следует избегать	Соблюдайте осторожность
Ингибитор P-гр	Внимательно следить			
Сильный CYP2C8-ингибитор/индуктор				Соблюдайте осторожность

EV: энфортумаб ведотин; P-гр: p-гликопротеин

[00885] Дополнительную информацию об ингибиторах/индукторах можно найти в руководстве FDA (Лекарственное взаимодействие и маркировка). fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#table5-2

6.1.9.2 Мониторинг и оценка безопасности печени

[00886] Любой субъект, включенный в клиническое исследование с активной лекарственной терапией и обнаруживающий повышение сывороточных аминотрансфераз (АТ) до $> 3 \times \text{ULN}$ (до $> 5 \times \text{ULN}$ у субъектов с метастазами в печени) или билирубина $> 2 \times \text{ULN}$, должен пройти подробное обследование на ферменты печени (включая, по меньшей мере, ALT, AST, ALP и TBL). Тестирование должно быть повторено в течение 72 часов с момента уведомления о результатах теста. Для исследований, для которых используется центральная лаборатория, центральная лаборатория генерирует оповещения об умеренных и тяжелых нарушениях функции печени для информирования исследователя, наблюдателя за исследованием и исследовательской группы. Субъектов следует спросить, есть ли у них какие-либо симптомы, указывающие на гепатобилиарную дисфункцию.

(i) Определение аномалий печени

[00887] Подтвержденные отклонения будут характеризоваться как умеренные и тяжелые, если ULN:

ALT или AST

Общий билирубин

умеренной степени	> 3 x ULN (у пациентов без метастазов в печень), > 5 x ULN (у пациентов с метастазами в печени)	или	> 2 x ULN
тяжелая	> 3 x ULN	и	> 2 x ULN

[00888] Кроме того, следует считать, что у субъекта имеются серьезные нарушения функции печени в отношении любого из следующего:

- ALT или AST > 8 × ULN.
- ALT или AST > 5 × ULN более 2 нед (при отсутствии метастазов в печень).
- ALT или AST > 3 × ULN и Международное нормализованное отношение (МНО) > 1,5 (если тестирование МНО применимо/оценивается).
- ALT или AST > 3 × ULN с появлением утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (> 5 %).

[00889] Исследователь может определить, что результаты нарушения функции печени, отличные от описанных выше, могут квалифицироваться как умеренные или тяжелые нарушения и требуют дополнительного мониторинга и последующего наблюдения.

(ii) Последующие процедуры

[00890] Подтвержденные умеренные и тяжелые нарушения функции печени должны быть тщательно охарактеризованы путем получения соответствующих консультаций специалистов, сбора подробного соответствующего анамнеза, физического осмотра и лабораторных анализов. Центр должен заполнить форму сообщения о патологических состояниях печени (LA-CRF), которая была разработана во всем мире и может быть активирована для любого исследования или соответствующего документа. Субъекты с подтвержденными аномальными результатами тестирования функции печени должны находиться под наблюдением, как описано ниже.

[00891] Подтвержденные умеренно аномальные LFT следует повторять 2–3 раза в неделю, а затем еженедельно или реже, если аномалии стабилизируются или прием исследуемого лекарственного средства был прекращен, а у субъекта отсутствуют симптомы.

[00892] Тяжелые нарушения функции печени, как определено выше, при отсутствии другой этиологии могут рассматриваться как важное медицинское явление и могут быть зарегистрированы как SAE. Следует связаться со спонсором и проинформировать его обо

всех субъектах, у которых наблюдаются тяжелые нарушения функции печени, возможно связанные с приемом исследуемого лекарственного средства.

[00893] Ожидается, что для дальнейшей оценки аномальных результатов лабораторных исследований печени исследователь должен:

- Получите более подробную историю симптомов и предшествующих или сопутствующих заболеваний. Симптомы и вновь возникшие заболевания должны быть зарегистрированы как «АЕ» в (e)CRF. Следует отметить такие заболевания и состояния, как гипотензивные явления и декомпенсированные заболевания сердца, которые могут привести к вторичным нарушениям функции печени. Неалкогольный стеатогепатит наблюдается у пациентов с ожирением, гиперлиппротеинемией и/или диабетом и может быть связан с колебаниями уровня АТ. Исследователь должен удостовериться, что в форме истории болезни отражены все заболевания, возникшие до включения в исследование, которые могут иметь значение для оценки функции печени.
- Получите информацию о сопутствующем употреблении лекарственных средств (включая лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, дополнительные и альтернативные лекарственные средства), употреблении алкоголя, рекреационных лекарственных средств и специальных диетах. Лекарственные средства, включая дозу, должны быть внесены в (e)CRF. Информация об употреблении алкоголя, других психоактивных веществ и диете должна быть внесена в LA-CRF или в соответствующий документ.
- Получить историю воздействия химических агентов окружающей среды.
- В зависимости от анамнеза субъекта могут быть уместны другие тесты, в том числе:
 - Острый вирусный гепатит (А, В, С, D, Е или другие инфекционные агенты),
 - УЗИ или другая визуализация для оценки заболевания желчевыводящих путей,
 - Другие лабораторные исследования, включая МНО, прямой билирубин.
- Подумайте о консультациях гастроэнтеролога или гепатолога.
- Отправьте результаты любого дополнительного тестирования и возможной этиологии в LA-CRF или в соответствующий документ.

(iii) Прекращение исследования

[00894] При отсутствии объяснения повышенного значения LFT, такого как вирусный гепатит, ранее существовавшее или острое заболевание печени, наличие метастазов в печени или воздействие других агентов, связанных с повреждением печени, субъект может быть исключен из исследования. Исследователь может определить, что дальнейшее участие

в исследовании не отвечает интересам субъекта. Прекращение лечения следует рассмотреть, если:

- ALT или AST $> 8 \times \text{ULN}$.
- ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ более 2 нед (у субъектов без метастазов в печень).
- ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ и TBL $> 2 \times \text{ULN}$ или INR $> 1,5$ (если тестирование МНО применимо/оценивается).
- ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ и (TBL $> 2 \times \text{ULN}$ у пациентов с метастазами в печени).
- ALT или AST $> 3 \times \text{ULN}$ с появлением утомляемости, тошноты, рвоты, боли или болезненности в правом подреберье, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии ($> 5\%$).

[00895] Кроме того, если тщательный мониторинг субъекта с умеренными или тяжелыми лабораторными тестами печени невозможен, препарат следует прекратить.

[00896] *Определение закона Хи:

1. Доказательства того, что лекарственное средство может вызывать повреждение гепатоцеллюлярного типа, как правило, проявляются более высокой частотой, чем контрольная группа людей с повышением уровня трансаминаз в 3 раза и выше по сравнению с верхней границей нормы (повышение уровня трансаминаз в 2 раза слишком часто встречается у леченных и нелеченых пациентов, чтобы их можно было различить).
2. Случаи повышения билирубина (по меньшей мере до $2 \times \text{ULN}$) у людей с сопутствующим повышением трансаминаз по меньшей мере до $3 \times \text{ULN}$ (но почти всегда выше) и отсутствием признаков внутри- или внепеченочной обструкции билирубина (повышенная щелочная фосфатаза) или Синдром Жильбера. Закон Темпла Р. Хи: предсказание серьезной гепатотоксичности. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(S4):241-3
3. Препарат вызывает гепатоцеллюлярное повреждение, обычно проявляющееся более высокой частотой 3-кратного или более превышения ULN ALT или AST по сравнению с (негепатотоксическим) контрольным лекарственным средством или плацебо.
4. Среди испытуемых, демонстрирующих такое повышение АТ, часто с АТ, намного превышающим $3 \times \text{ULN}$, у одного или более также наблюдается повышение TBL в сыворотке до $> 2 \times \text{ULN}$ без начальных признаков холестаза (повышение ALP в сыворотке).
5. Никакой другой причины, объясняющей сочетание повышенного уровня АТ и

TBL, такой как вирусный гепатит А, В или С, найти не удастся; существовавшие ранее или острые заболевания печени; или другое лекарственное средство, способное вызвать наблюдаемое повреждение. Руководство для промышленности. «Лекарственно-индуцированное повреждение печени: предпродажная клиническая оценка», выпущенное FDA в июле 2009 г.

6.1.9.3 Распространенные серьезные нежелательные явления

[00897] Ниже приведен список SAE, которые спонсор считает связанными с изучаемым болезненным состоянием. Список НЕ изменяет ваши обязательства по отчетности и не предотвращает необходимость сообщать о АЕ, соответствующем определению SAE, как подробно описано в Разделе 6.1.6.6(ii) «Определение серьезного нежелательного явления». Цель этого списка — предупредить исследователя о том, что некоторые явления, о которых сообщалось как о SAE, могут не требовать срочного сообщения регулирующим органам на основании классификации «обычных SAE». Исследователь обязан следовать требованиям, подробно изложенным в Разделе 6.1.6.6(v) «Сообщение о серьезных нежелательных явлениях».

- Боль в мочевых путях
- Расстройство мочевого пузыря
- Дизурия
- Кровотечение из мочевых путей (гематурия)
- Обструкция мочевых путей

6.1.9.4 Ретроспективное вспомогательное исследование PGx

(i) ВВЕДЕНИЕ

[00898] Исследование PGx направлено на предоставление информации о том, как естественные изменения в гене субъекта и/или экспрессии, основанные на генетической изменчивости, могут повлиять на то, какие варианты лечения лучше всего подходят для субъекта. Благодаря исследованию PGx с помощью таких технологий, как генотипирование, секвенирование генов, статистическая генетика и полногеномные ассоциативные исследования, можно лучше понять взаимосвязь между профилями генов и кинетикой, эффективностью или токсичностью лекарственного средства. Поскольку на многие заболевания может влиять одна или более генетических вариаций, исследования PGx могут определить, какие гены участвуют в определении того, как субъект может или не может реагировать на лекарственное средство.

(ii) ЦЕЛИ

[00899] Исследование PGx, которое может быть проведено в будущем с полученными

образцами крови, носит ознакомительный характер. Целью этого исследования будет анализ или определение генов, имеющих отношение к клиническому ответу, фармакокинетике и вопросам токсичности/безопасности.

[00900] Анализируя генетические вариации, можно предсказать реакцию отдельного субъекта на лечение с точки зрения эффективности и/или токсичности.

(iii) УЧАСТИЕ СУБЪЕКТА

[00901] Субъекты, давшие согласие на участие в этом исследовании, могут участвовать в этом подисследовании PGx. В рамках этого дополнительного исследования субъекты должны предоставить письменное согласие до предоставления любых образцов крови, которые могут быть использованы позднее для генетического анализа.

(iv) СБОР И ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

[00902] Субъекты, дающие согласие на участие в этом подисследовании, должны предоставить одну пробирку цельной крови объемом приблизительно 4–6 мл в соответствии с инструкциями спонсора. Каждый образец будет идентифицирован уникальным номером объекта (первый код).

(v) АНАЛИЗ PGx

[00903] Спонсор инициирует анализ PGx в случае, если есть основания полагать, что генетические варианты могут влиять на кинетику, эффективность и/или безопасность лекарственного средства.

(vi) УТИЛИЗАЦИЯ ПРОБ/ДАННЫХ PGx

[00904] Все собранные образцы PGx будут храниться в течение 15 лет после жесткой блокировки исследовательской базы данных. Если нет необходимости в анализе, образец цельной крови будет уничтожен после запланированного периода хранения. Субъект имеет право отозвать согласие в любое время. Когда будет получено уведомление об отказе субъекта, образец PGx будет уничтожен.

(vii) РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ СУБЪЕКТАМ

[00905] Исследовательский анализ PGx может быть проведен после завершения клинического исследования, если это применимо. Результаты генетического анализа не будут предоставлены исследователям или испытуемым, а также не могут быть запрошены позднее.

6.1.9.5 EORTC-QLQ-C30 (версия 3)

[00906] Мы заинтересованы в некоторых вещах о вас и вашем здоровье. Пожалуйста, ответьте на все вопросы самостоятельно, обведя номер, который больше всего подходит вам. Там нет «правильных» или «неправильных» ответов. Предоставленная вами

информация останется строго конфиденциальной.

Пожалуйста, укажите ваши инициалы:

Дата вашего рождения (день, месяц, год):

Сегодняшняя дата (день, месяц, год):

	Нисколько	Немного	Достаточно	Очень
Испытываете ли вы какие-либо трудности при напряженной деятельности, например, при переноске тяжелой сумки для покупок или чемодана?	1	2	3	4
2. Есть ли у вас проблемы при <u>долгой</u> прогулке?	1	2	3	4
3. Есть ли у вас проблемы при <u>короткой</u> прогулке?	1	2	3	4
4. Вам нужно оставаться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
5. Вам нужна помощь, чтобы поесть, одеться, умыться или сходить в туалет?	1	2	3	4
За прошедшую неделю:	Нисколько	Немного	Достаточно	Очень
6. Были ли вы ограничены в работе или других повседневных делах?	1	2	3	4
7. Были ли вы ограничены в своих увлечениях или других видах досуга?	1	2	3	4
8. Вам не хватило дыхания?	1	2	3	4
9. Были ли у вас боли?	1	2	3	4
10. Вам нужно было отдохнуть?	1	2	3	4
11. Были ли у вас проблемы со сном?	1	2	3	4

За прошедшую неделю:	Нисколько	Немного	Достаточно	Очень
12. Вы почувствовали слабость?	1	2	3	4
13. У вас пропал аппетит?	1	2	3	4
14. Вы чувствовали тошноту?	1	2	3	4
15. Вас рвало?	1	2	3	4
16. Были ли у вас запоры?	1	2	3	4
17. У вас была диарея?	1	2	3	4
18. Вы устали?	1	2	3	4
19. Мешала ли боль вашей повседневной деятельности?	1	2	3	4
20. Испытывали ли вы трудности с концентрацией внимания, например, при чтении газеты или просмотре телевизора?	1	2	3	4
21. Вы чувствовали напряжение?	1	2	3	4
22. Вы беспокоились?	1	2	3	4
23. Вы чувствовали раздражение?	1	2	3	4
24. Вы чувствовали себя подавленным?	1	2	3	4
25. Были ли у вас трудности с запоминанием вещей?	1	2	3	4
26. Ваше физическое состояние или лечение мешали вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Ваше физическое состояние или лечение мешали вашим <u>социальным</u> активностям?	1	2	3	4
28. Ваше физическое состояние или	1	2	3	4

За прошедшую неделю: **Нисколько Немного Достаточно Очень**
 лечение вызвали у вас финансовые трудности?

В ответах на следующие вопросы обведите число от 1 до 7, которое лучше всего подходит вам

29. Как бы вы оценили свое общее самочувствие за прошедшую неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохо						Отлично

30. Как бы вы в целом оценили качество своей жизни за последнюю неделю?

1	2	3	4	5	6	7
Очень плохо						Отлично

6.1.9.6 EQ-5D-5L

[00907] EQ-5D-5L показан на **Фиг. 2С**.

6.1.9.7 Использование ресурсов здравоохранения

[00908] Были ли у вас визиты в отделение неотложной помощи (ER) со времени вашего последнего учебного визита?

- Нет (если нет, перейдите к пункту 4)
- Да (если да, перейдите к пункту 2)

[00909] С момента вашего последнего визита, сколько раз вы обращались в отделение неотложной помощи?

[00910] Для каждого посещения отделения неотложной помощи выполните следующие действия:

	Привести к госпитализации (пребывание более 24 часов)?	к Продолжительность пребывания в стационаре (количество дней)
Визит в неотложную помощь 1	Да/нет	

Визит в неотложную помощь 2	Да/нет	
Визит в неотложную помощь 3	Да/нет	

[00911] Со времени вашего последнего исследовательского визита были ли у вас какие-либо госпитализации (пребывание более 24 часов), которые происходили без предварительного обращения в отделение неотложной помощи (ER)?

- Нет (если нет, перейдите к пункту 7)
- Да (если да, перейдите к пункту 5)

[00912] Сколько госпитализаций (пребывание более 24 часов; без предварительного перевода в отделение неотложной помощи)?

[00913] Для каждого визита в больницу (пребывание более 24 часов; без предварительного перевода в отделение неотложной помощи) выполните следующие действия:

	Продолжительность пребывания в стационаре (количество дней)
Визит в больницу 1	
Визит в больницу 2	
Визит в больницу 3	

[00914] Посещали ли вы врача общей практики (врача первичной медико-санитарной помощи) со времени вашего последнего исследовательского визита?

- Нет (если нет, перейдите к пункту 9)
- Да (если да, перейдите к пункту 8)

[00915] Сколько визитов к врачу общей практики (врачу первичной медико-санитарной помощи) у вас было?

[00916] Со времени вашего последнего визита для обследования посещали ли вы врача-специалиста (например, онколога, ревматолога, эндокринолога, хирурга-ортопеда и т. д.)?

- №
- Да (если да, перейдите к пункту 10)

[00917] Сколько раз вы посещали врача-специалиста (например, онколога, ревматолога, эндокринолога, хирурга-ортопеда и т. д.)?

6.1.9.8 RECIST V1.1

Таблица А. Ответ во временную точку: пациенты с целевым (+/- нецелевым) заболеванием.

Целевые поражения	Нецелевые поражения	Новые поражения	Общий ответ
CR	CR	№	CR
CR	Не CR/ не PD	№	PR
CR	Не оценено	№	PR
PR	Не PD или не все оценили	№	PR
SD	Не PD или не все оценили	№	SD
Не все оценили	Не PD	№	NE
PD	Любой	Да или нет	PD
Любой	PD	Да или нет	PD
Любой	Любой	Да	PD

CR = полный ответ, PR = частичный ответ, SD = стабильное заболевание
 PD = прогрессирующее заболевание и NE = не поддающийся оценке.

Таблица В – Ответ во временную точку: только пациенты с нецелевым заболеванием.

Нецелевые поражения	Новые поражения	Общий ответ
CR	№	CR
Не CR/ не PD	№	Не CR/ не PD ^a
Не все оценили	№	NE
Однозначный PD	Да или нет	PD
Любой	Да	PD

CR = полный ответ, PD = прогрессирующее заболевание и NE = не поддающийся оценке. а «Не CR/ не PD» предпочтительнее, чем «стабильное заболевание» для нецелевого заболевания, поскольку SD все чаще используется в качестве конечной точки для оценки эффективности в некоторых случаях испытания, поэтому не рекомендуется назначать эту категорию, когда нет поражений, которые могут быть измерены.

Таблица С. Наилучший общий ответ, когда требуется подтверждение CR и PR.

Общий Первая точка	ответ временная	Общий Последующая временная точка	ответ Лучший общий ответ
CR		CR	CR
CR		PR	SD, PD или PR ^a
CR		SD	SD при условии соблюдения минимальных критериев длительности SD, в противном случае — PD
CR		PD	SD при условии соблюдения минимальных критериев длительности SD, в противном случае — PD
CR		NE	SD при условии соблюдения минимальных критериев длительности SD, в противном случае — NE
PR		CR	PR
PR		PR	PR
PR		SD	SD
PR		PD	SD при условии соблюдения минимальных критериев длительности SD, в противном случае — PD
PR		NE	SD при условии соблюдения минимальных критериев длительности SD, в противном

случае — NE

NE

NE

NE

CR = полный ответ, PR = частичный ответ, SD = стабильное заболевание PD = прогрессирующее заболевание и NE = не поддающийся оценке. а Если CR действительно достигается в первый момент времени, то любое заболевание, наблюдаемое в последующий момент, даже заболевание, отвечающее критериям PR относительно исходного уровня, делает заболевание PD в этот момент (поскольку заболевание должно было появиться снова после CR). Наилучший ответ будет зависеть от того, была ли соблюдена минимальная продолжительность SD. Тем не менее, иногда можно заявить о «CR», когда последующие сканирования предполагают, что небольшие поражения, вероятно, все еще присутствуют, и на самом деле у пациента был PR, а не CR в первый момент времени. В этих обстоятельствах исходный CR следует заменить на PR, а лучшим ответом будет PR.

Воспроизведено из: Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (версия 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

6.1.9.9 Статус производительности ECOG

СТЕПЕНЬ	СТАТУС ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ECOG
0	Полностью активен, способен выполнять все функции до заболевания без ограничений
1	Ограничены в физической нагрузке, но амбулаторны и способны выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, работу в офисе
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу; в сознании и около 50 % времени бодрствования
3	Способен лишь к ограниченному уходу за собой; прикован к кровати или стулу более 50 % часов бодрствования
4	Полностью ограничен; не может заниматься самообслуживанием; полностью прикован к кровати или стулу
5	Мертв

ECOG: Восточная кооперативная онкологическая группа

Воспроизведено из: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55.

6.1.10 ОПИСАНИЕ ТЕРМИНОВ ИЛИ СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Сокращения/термины	Описание сокращений
ADC	конъюгат антитело-лекарственное средство
AE	нежелательное явление
Alb	альбумин
ALP	щелочная фосфатаза
ALT	аланинаминотрансфераза
ANC	абсолютное число нейтрофилов
AST	аспартатаминотрансфераза
AT	аминотрансферазы
ATA	антитерапевтические антитела
BLOQ	ниже нижнего предела количественного определения
BUN	азот мочевины крови
CA	компетентный орган
цсДНК	циркулирующая свободная дезоксирибонуклеиновая кислота
CFR	Свод федеральных правил
СНО	яичник китайского хомяка
CIOMS	совет международных организаций медицинских наук
CNS	Центральная нервная система
CPI	ингибитор контрольной точки
CR	полный ответ
CrCl	клиренс креатинина
CRF	форма отчета о случае
CRO	контрактная исследовательская организация
СТ	компьютерная томография
СТСАЕ	общие терминологические критерии нежелательных явлений
CV	коэффициент вариации

Сокращения/термины	Описание сокращений
CYP3A4	цитохром P450 3A4
DCR	процент борьбы с заболеванием
DILI	поражение печени, вызванное лекарственным средством
DLT	дозолимитирующая токсичность
DOR	продолжительность ответа
ECG	электрокардиограмма
ECOG PS	статус деятельности Восточной кооперативной онкологической группы
eCRF	электронная форма истории болезни
EDC	электронный сбор данных
EEA	Европейская экономическая зона
EORTC	Европейская организация по исследованию и лечению рака
EOT	конец лечения
ePRO	электронный отчет пациента о результате
EQ-5D-5L	5-значный EuroQOL
EV	энфортумаб ведотин
FAS	полный набор для анализа
FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами
GCP	хорошая клиническая практика
GFR	скорость клубочковой фильтрации
GGT	гамма-глутамилтрансфераза
GMP	хорошая производственная практика
HbA1c	гемоглобин A1c
HBsAg	поверхностный антиген гепатита В
Hct	гематокрит
HCV	вирус гепатита С
Hgb	гемоглобин
HIPAA	медицинское страхование портативность и акт об ответственности
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
HRU	использование ресурсов здравоохранения

Сокращения/термины	Описание сокращений
IARC	Международное агентство по изучению рака
ICF	форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IDAC	Независимый центр анализа данных
IDMC	Независимый комитет по мониторингу данных
IEC	независимый комитет по этике
IND	экспериментальное новое лекарственное средство
INR	международное нормализованное отношение
IRB	институциональный наблюдательный совет
IRR	инфузионная реакция
IRT	технология интерактивного ответа
ITT	Намерение лечить
ISN	международный номер исследования
IUD	внутриматочная спираль
IUS	система высвобождения внутриматочных гормонов
LA-CRF	форма отчета о патологии печени
LFT	тест функции печени
MMAE	монометилауристатин E
MPT	магнитно-резонансная томография
MTD	максимально переносимая доза
mUC	метастатический уротелиальный рак
MVAC	метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин
NCI-CTCAE	общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака
NOAEL	отсутствие наблюдаемого уровня побочных эффектов
ORR	общая частота ответов
OS	общая выживаемость
PBMC	моноклеары периферической крови
PD	прогрессирующее заболевание
PDAS	набор для фармакодинамического анализа
PD-1	белок запрограммированной гибели клеток 1
PD-L1	лиганд запрограммированной смерти 1

Сокращения/термины	Описание сокращений
PFS	выживаемость без прогрессирования
P-gp	p-гликопротеин
PGx	фармакогеномные анализы
PKAS	набор для фармакокинетического анализа
PR	частичный ответ
PRES	синдром задней обратимой энцефалопатии
PRO	отчет пациента о результате
QLQ-C30	опросник качества жизни EORTC
QOL	качество жизни
RBC	эритроцит
RECIST	Критерии оценки ответа при солидных опухолях
RES	набор для оценки ответа
ROW	остальной мир
SAE	серьезное нежелательное явление
SAF	набор для анализа безопасности
SAP	план статистического анализа
SD	стабильное заболевание
SmPC	краткое описание характеристик продукта
SOP	стандартная рабочая процедура
TAб	общее антитело
TBL	общий билирубин
TEAE	возникающие при лечении нежелательные явления
TMF	мастер-файл исследования
TP	общий белок
ULN	верхний предел нормы
US	Соединенные Штаты
WBC	лейкоцит
Исходный уровень	Оценки субъектов, когда они вступают в испытание, прежде чем они получают какое-либо лечение.
Конечная точка	Переменная, относящаяся к оценке эффективности или безопасности исследования.
Зарегистрироваться	Для регистрации или включения субъекта в клиническое

Сокращения/термины	Описание сокращений
	исследование. ПРИМЕЧАНИЕ. После того, как субъект получил исследуемое лекарственное средство или плацебо, к нему применяется протокол клинического испытания.
Исследовательский период	Период времени, в течение которого соблюдаются основные интересы целей протокола и когда испытуемое лекарственное средство или лекарственное средство сравнения (иногда без рандомизации) обычно дается субъекту, и продолжается до последней оценки после завершения введения испытуемого лекарственного средства или лекарственного средства сравнения.
Рандомизация	Процесс распределения испытуемых по экспериментальным или контрольным группам с использованием элемента случайности для определения распределения с целью уменьшения систематической ошибки.
Скрининг	Процесс активного рассмотрения потенциальных субъектов для участия в испытании.
Сбой отбора	Потенциальный субъект, не соответствующий 1 или более критериям, необходимым для участия в испытании.
Период скрининга	Период времени перед началом исследовательского периода, обычно с момента, когда субъект подписывает согласие, до момента, непосредственно перед тем, как субъекту будет предоставлено исследуемое лекарственное средство или лекарственное средство сравнения (иногда без рандомизации).
Период исследования	Период времени от даты начала исследования на первом участке до завершения исследования на последнем участке.
Переменная	Любая изменяющаяся сущность; любой атрибут, явление или событие, которые могут иметь различные качественные или количественные значения.

6.1.11 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[00918] Схема лечения клинического исследования, описанного в данном документе,

показана в Таблице 23 ниже:

Таблица 23 Схема лечения

Отключение данных 15 июля 2020 г.	Энфортумаб ведотин	Химиотерапия	Всего
Полный набор для анализа	301	307	608
Леченный	296	291	587
Нелеченный	5	16	21
кол-во смертей	134	167	301

[00919] Демографические данные пациентов клинического исследования, описанного в данном документе, показаны в Таблице 24 ниже:

Таблица 24 Демографические и исходные характеристики, факторы стратификации и история болезни

Параметр	Категория/статистика	Энфортумаб ведотин (N=301)	Химиотерапия (N=307)	Всего (N=608)
Пол	Мужской	238 (79,1 %)	232 (75,6 %)	470 (77,3 %)
	Женский	63 (20,9 %)	75 (24,4 %)	138 (22,7 %)
Возраст (лет)	Медиана (диапазон)	68,00 (34,0, 85,0)	68,00 (30,0, 88,0)	68,00 (30,0, 88,0)
Возрастная группа (лет)	>=75	52 (17,3 %)	68 (22,1 %)	120 (19,7 %)
Категория ВМІ	<18,5	12 (4,0 %)	15 (4,9 %)	27 (4,4 %)
	от >=18,5 до <25	123 (40,9 %)	136 (44,3 %)	259 (42,6 %)
	от >=25 до <30	123 (40,9 %)	107 (34,9 %)	230 (37,8 %)

Параметр	Категория/статистика	Энфортумаб ведотин (N=301)	Химиотерапия (N=307)	Всего (N=608)
	>=30	43 (14,3 %)	48 (15,6 %)	91 (15,0 %)
	Не сообщается	0	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Оценка риска Белльмунта‡	0-1	201 (66,8 %)	208 (67,8 %)	409 (67,3 %)
	>=2	90 (29,9 %)	96 (31,3 %)	186 (30,6 %)
	Не сообщается	10 (3,3 %)	3 (1,0 %)	13 (2,1 %)
PS ECOG по IRT†	PS ECOG=0	120 (39,9 %)	124 (40,4 %)	244 (40,1 %)
	PS ECOG=1	181 (60,1 %)	183 (59,6 %)	364 (59,9 %)
Регион	Регион = Западная Европа	126 (41,9 %)	129 (42,0 %)	255 (41,9 %)
	Регион=США	43 (14,3 %)	44 (14,3 %)	87 (14,3 %)
	Регион = Остальной мир	132 (43,9 %)	134 (43,6 %)	266 (43,8 %)
Употребление табака	Бывший пользователь	167 (55,5 %)	164 (53,4 %)	
	Текущий пользователь	29 (9,6 %)	31 (10,1 %)	
	Никогда не использовал	91 (30,2 %)	102 (33,2 %)	
	Не сообщается или неизвестно	14 (4,7 %)	10 (3,3 %)	
История диабета или гипергликемии		56 (18,6 %)	58 (18,9 %)	
Метастазы в печень по IRT	Метастазы в печень = нет	208 (69,1 %)	212 (69,1 %)	420 (69,1 %)

Параметр	Категория/статистика	Энфортумаб ведотин (N=301)	Химиотерапия (N=307)	Всего (N=608)
	Метастазы в печень = да	93 (30,9 %)	95 (30,9 %)	188 (30,9 %)
Первичный очаг возникновения	Верхний тракт	98 (32,6 %)	107 (34,9 %)	205 (33,7 %)
	Мочевой пузырь/другое	203 (67,4 %)	200 (65,1 %)	403 (66,3 %)
Висцеральные метастазы	№	67 (22,3 %)	56 (18,3 %)	123 (20,3 %)
	Да	234 (77,7 %)	250 (81,7 %)	484 (79,7 %)
Гистологический тип при первоначальном диагнозе — кол- во/общее кол-во (%)	Уротелиальная или переходно-клеточная карцинома	229/301 (76,1 %)	230/305 (75,4 %)	
	Уротелиальная карцинома, смешанные типы	45/301 (15,0 %)	42/305 (13,8 %)	
	Другое§	27/301 (9,0 %)	33/305 (10,8 %)	
Предыдущая системная терапия	1–2	262 (87,0 %)	270 (87,9 %)	
	≥3	39 (13,0 %)	37 (12,1 %)	
Лучший ответ среди пациентов, ранее получавших лечение ингибитором контрольной точки	Ответ	61 (20,3 %)	50 (16,3 %)	
	Нет ответа	207 (68,8 %)	215 (70,0 %)	

Параметр	Категория/статистика	Энфортумаб ведотин (N=301)	Химиотерапия (N=307)	Всего (N=608)
Среднее время с момента постановки диагноза метастатического или местно-распространенного заболевания (диапазон) — мес.		14,8 (0,2–114,1)	13,2 (0,3–118,4)	

* Общий процент может не составлять 100 из-за округления.

† Показатели функционального статуса Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) варьируются от 0 до 4, при этом более высокие баллы указывают на большую инвалидность.

‡ Баллы риска по Bellmunt варьируются от 0 до 3 в зависимости от наличия следующих факторов риска: уровень гемоглобина менее 10 г на децилитр, показатель функционального состояния по шкале ECOG более 0 и метастазы в печень.

§ Другие гистологические типы включают аденокарциному, плоскоклеточную карциному и псевдосаркоматическую дифференцировку.

Лучший ответ среди пациентов, у которых был ответ, определялся как подтвержденный полный или частичный ответ; среди пациентов, у которых не было ответа, лучший ответ был определен как стабильное заболевание или прогрессирующее заболевание.

[00920] Экспозиция клинического исследования, описанного в данном документе, показана в Таблице 25 ниже:

Таблица 25 Экспозиция клинического исследования

	Статистика	Энфортумаб ведотин (N=296)	Химиотерапия доцетаксел (N=109)	Химиотерапия паклитаксел (N=107)	Химиотерапия винфлунина (N=75)	Химиотерапия комбинированная (N=291)
Продолжительность воздействия (дни)	n	296	109	107	75	291
	Среднее	163,3	110,2	118,6	138,5	120,6
	SD	113,3	86,9	79,4	105,0	89,7
	Мин	16	8	8	6	6
	Медиана	152,0	68,0	112,0	119,0	105,0
	Макс	589	456	374	423	456

[00921] Общая выживаемость клинического исследования, описанного в данном документе, была проанализирована в популяции полного набора для анализа (FAS) при промежуточном анализе, который включал в общей сложности 301 случай смерти, как показано в Таблице 26 ниже:

Таблица 26 Данные общей выживаемости при ФАС

Измерение	Энфортумаб ведотин (N = 301)	Химиотерапия (N = 307)
Смерь, n (%)	134 (44,5 %)	167 (54,4 %)
Медиана OS в месяцах (95 % ДИ)	12,88 (10,58, 15,21)	8,97 (8,05, 10,74)
Стратифицированный анализ		
1-стороннее Р-значение (из логарифмического ранга)	0,00142*	
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,702 (0,556, 0,886)	
Медиана (95 % ДИ) Последующее наблюдение за OS, месяцы [6]	11,10 (10,35, 11,93)	11,07 (9,99, 12,12)
Общее	11,10 (10,55, 11,60)	

*заранее определенная граница эффективности = 0,00679 (с поправкой на наблюдаемую смерть 301 человека)

[00922] После медианы наблюдения 11,1 месяца риск смерти был на 30 % ниже при применении энфортумаба ведотина, чем при химиотерапии (отношение рисков 0,70; 95 % доверительный интервал [ДИ] от 0,56 до 0,89; $p = 0,001$), что свидетельствует о значительно более длительной общей выживаемости при применении энфортумаба ведотина.

[00923] Общая выживаемость на графике Каплана Мейера – FAS показана на **ФИГ. 4**.

[00924] Общая выживаемость для подгрупп показана на **ФИГ. 5**. Медиана общей выживаемости составила 12,88 мес (95% ДИ, 10,58–15,21) в группе энфортумаба ведотина и 8,97 мес (95% ДИ, 8,05–10,74) в группе химиотерапии. Предполагаемый процент пациентов, живущих через 12 месяцев, составил 51,5 % (95 % ДИ, 44,6–58,0) в группе энфортумаба ведотина и 39,2% (95 % ДИ, 32,6–45,6) в группе химиотерапии.

[00925] В качестве дополнительной меры эффективности была проанализирована выживаемость без прогрессирования (PFS) в популяции пациентов с FAS во время промежуточного анализа, который включал в общей сложности 432 явления PFS, как показано в Таблице 27. PFS дополнительно показана на **ФИГ. 6**.

Таблица 27 Данные выживаемости без прогрессирования, оценка исследователя - FAS

Измерение	Энфортумаб ведотин (N = 301)	Химиотерапия (N = 307)
События PFS, n (%)	201 (66,8 %)	231 (75,2 %)
Медиана PFS в месяцах (95 % ДИ)	5,55 (5,32, 5,82)	3,71 (3,52, 3,94)
Стратифицированный анализ		
1-стороннее Р-значение (из логарифмического ранга)	<0,00001 *	
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,615 (0,505, 0,748)	

[00926] Результаты анализа подгрупп показывают, что улучшение выживаемости без прогрессирования при применении энфортумаба ведотина наблюдалось во многих подгруппах, как показано на **ФИГ. 7**. На этой лесной диаграмме показана выживаемость без прогрессирования, оцененная исследователем, в предварительно определенных ключевых подгруппах популяции, назначенной для лечения, состоящей из всех рандомизированных пациентов. Для «всех субъектов» представленные результаты основаны на стратифицированном анализе со следующими факторами стратификации: PS ECOG, регион и метастазы в печени.

[00927] Результаты анализа чувствительности соответствовали результатам первичного анализа, как показано в таблице 28.

Таблица 28 Анализ чувствительности для общей выживаемости

Метод/описание анализа чувствительности	HR (95 % ДИ)	1-стороннее P-значение
Нестратифицированный анализ	0,719 (0,572–0,903)	0,002
Корректировка в группе химиотерапии на основе метода времени структурного отказа с сохранением ранга*	0,705 (0,516–0,853)	0,001
Метод обратной вероятности цензурирующих весов [†]	0,630 (0,435–0,912)	0,001

*Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса была проанализирована на 1000 смоделированных наборах данных начальной загрузки. Доверительный интервал составлял от 2,5 перцентиля до 97,5 перцентиля 1000 симуляций. P-значение было рассчитано на основе 1000 симуляций.

[†]HR (95 % ДИ) был основан на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с лечением в качестве объясняющих переменных. Факторами стратификации были PS ECOG, регион и метастазирование в печень. Вес был рассчитан на основе двух логистических моделей. Одна модель включала только исходные ковариаты (возрастная группа, первичная локализация опухоли и предшествующие линии терапии при местнораспространенной или метастатической патологии). Другая модель включала как базовые ковариаты, так и переменные, зависящие от времени (сумма диаметра и оценки ECOG). Одностороннее P-значение было основано на стратифицированном по весу логранговом тесте.

ДИ обозначает доверительный интервал, PS ECOG - оценка состояния деятельности от восточной кооперативной онкологической группы, HR - отношение рисков.

[00928] ORR и DOR были проанализированы и показаны в Таблице 29.

Таблица 29 ORR и DOR, оценка исследователя – популяция, поддающаяся быстрой оценке (RES)

Параметр	Энфортумаб ведотин (N=288)	Химиотерапия (N=296)
Общая частота ответов (ORR), подтверждено, n (%)	117 (40,6 %)	53 (17,9 %)
95 % ДИ для ORR (%)	(34,90 %, 46,54 %)	(13,71 %, 22,76 %)

Стратифицированное значение	1-стороннее	P- <0,001 *	
Процент борьбы с заболеванием*			
Пациенты, n (%)		207 (71,9 %)	158 (53,4 %)
95 % ДИ, %		66,30, 76,99	47,52, 59,17
Стратифицированное значение	1-стороннее	P- <0,001	
Срок ответа, месяца			
Медиана		1,87	1,91
Диапазон		1,1, 5,7	1,2, 8,6
Продолжительность ответа (DOR)¹			
События, n (%)		63/117 (53,8 %)	29/53 (54,7 %)
Медиана DOR в месяцах (95 % ДИ)		7,39 (5,59, 9,46)	8,11 (5,65, 9,56)
Каждые 6 месяцев, %		53,8	56,0
Каждые 12 месяцев, %		27,7	19,8
Лучший общий ответ, n (%)[‡]			
Полный ответ		14 (4,9)	8 (2,7)
Частичный ответ		103 (35,8)	45 (15,2)
Стабильное заболевание		90 (31,3)	105 (35,5)
Прогрессирующее заболевание		44 (15,3)	83 (28,0)
Не подлежит оценке		37 (12,8)	55 (18,6)

* Показатель контроля заболевания определяется как доля пациентов, у которых наблюдался наилучший общий ответ: подтвержденный полный ответ, подтвержденный частичный ответ или стабильное заболевание (не менее 7 недель).

¹У всех пациентов с подтвержденным полным или частичным ответом.

‡ Определение наилучшего общего ответа соответствовало RECIST v1.1. Полный или частичный ответ был подтвержден двумя сканированиями с промежутком по меньшей мере 4 недели. Минимальная продолжительность стабильного заболевания составила 7 недель. ДИ обозначает доверительный интервал, а RECIST - критерии оценки ответа в солидных опухолях.

[00929] Результаты анализа подгрупп соответствовали результатам первичного анализа, как показано на **ФИГ. 8**. Эта лесная диаграмма показывает общую частоту ответа, оцененную исследователем, в предварительно определенных ключевых подгруппах

популяции, поддающейся оценке ответа, состоящей из всех рандомизированных пациентов с измеримым заболеванием на исходном уровне. Для «всех субъектов» представленные результаты основаны на нестратифицированном анализе. Полный ответ наблюдался у 4,9 % пациентов (14 из 288) в группе энфортумаба ведотина и у 2,7 % пациентов (8 из 296) в группе химиотерапии. Контроль над заболеванием наблюдался у 71,9 % (95 % ДИ, от 66,3 до 77,0) и 53,4 % (95 % ДИ, от 47,5 до 59,2) соответственно ($P < 0,001$).

[00930] У пациентов с полным или частичным ответом средняя продолжительность ответа составила 7,39 месяца в группе энфортумаба ведотина и 8,11 месяца в группе химиотерапии, как показано на **ФИГ. 9**.

[00931] Связанные с лечением нежелательные явления 3-й степени и выше наблюдались у 51,4 % пациентов в группе энфортумаба ведотина и у 49,8 % в группе химиотерапии. После поправки на воздействие лечения частота составила 2,4 и 4,3 случая на пациента в год в группе энфортумаба ведотина и группе химиотерапии соответственно. Обзор нежелательных явлений, скорректированный по пациенто-годам, показан в Таблице 30.

Таблица 30 Обзор нежелательных явлений с поправкой на пациент-год

Явление, Я (Я/ПЛ)	Группа Энфортумаб ведотин (N=296) (ПЛ=132,3)	Группа химиотерапии (N=291) (ПЛ=96,1)
Общее		
TEAE	5051 (38,2)	3173 (33,0)
TRAE*	3033 (22,9)	1982 (20,6)
Серьезное		
TEAE	314 (2,4)	269 (2,8)
TRAE*	114 (0,9)	120 (1,2)
Степень тяжести ≥ 3		
TEAE	617 (4,7)	594 (6,2)
TRAE*	320 (2,4)	416 (4,3)
Приводит к снижению дозы		
TEAE	170 (1,3)	119 (1,2)
TRAE*	165 (1,2)	112 (1,2)
Приводит к прерыванию дозы		
TEAE	536 (4,1)	140 (1,5)
TRAE*	384 (2,9)	90 (0,9)

Явление, Я (Я/ПЛ)	Группа Энфортумаб ведотин (N=296) (ПЛ=132,3)	Группа химиотерапии (N=291) (ПЛ=96,1)
Приводит к отмене лечения		
TEAE	66 (0,5)	60 (0,6)
TRAE*	51 (0,4)	38 (0,4)
Приводит к летальному исходу		
TEAE	21 (0,2)	18 (0,2)
TRAE*	7 (0,1)	3 (0,0)
Приводит к летальному исходу, исключая прогрессирование заболевания		
TEAE	11 (0,1)	12 (0,1)
TRAE*	7 (0,1)	3 (0,0)

*TRAE указывает на разумную вероятность того, что явление могло быть вызвано исследуемым лечением, по оценке исследователя. Если взаимосвязь отсутствует, нежелательное явление считается связанным с лечением.

Е обозначает количество явлений (events), PY (patient-year) пациенто-лет, TEAE (treatment-emergent adverse event) - возникшее при лечения нежелательное явление, и TRAE (treatment-related adverse event) - связанные с лечением нежелательное явление.

[00932] Связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к модификации лечения, показаны в Таблице 31. В частности, нежелательные явления 3-й степени или выше, связанные с лечением, которые наблюдались не менее чем у 5 % пациентов, включали макулопапулезную сыпь (7,4 %), утомляемость (6,4 %) и снижение числа нейтрофилов (6,1 %) в группе энфортумаба ведотина и снижение количество нейтрофилов (13,4 %), анемия (7,6 %), снижение количества лейкоцитов (6,9 %), нейтропения (6,2 %) и фебрильная нейтропения (5,5 %) в группе химиотерапии. Связанные с лечением нежелательные явления, приводившие к снижению дозы, прерыванию лечения или отмене лечения, наблюдались у 32,4 %, 51,0 % и 13,5 % пациентов в группе энфортумаба ведотина соответственно и у 27,5 %, 18,9 % и 11,3 % в группе химиотерапии соответственно.

Таблица 31 Связанные с лечением нежелательные явления, приводящие к модификации лечения

Явления, n (%)	Энфортумаб ведотин Группа (N=296)	Химиотерапия Группа (N=291)
Приводит к снижению дозы	96 (32,4)	80 (27,5)
Периферическая сенсорная невропатия	21 (7,1)	18 (6,2)
Сыпь макуло-папулезная	13 (4,4)	0
Снижение аппетита	10 (3,4)	3 (1,0)
Усталость	8 (2,7)	11 (3,8)
Количество нейтрофилов уменьшилось	6 (2,0)	8 (2,7)
Нейтропения	5 (1,7)	6 (2,1)
Фебрильная нейтропения	0	8 (2,7)
Приводит к прерыванию дозы	151 (51,0)	55 (18,9)
Периферическая сенсорная невропатия	46 (15,5)	4 (1,4)
Усталость	16 (5,4)	4 (1,4)
Количество нейтрофилов уменьшилось	15 (5,1)	10 (3,4)
Сыпь макуло-папулезная	13 (4,4)	0
Сыпь	10 (3,4)	0
Периферическая невропатия	9 (3,0)	1 (0,3)
Анемия	8 (2,7)	6 (2,1)
Токсидермия	7 (2,4)	0
Нейтропения	6 (2,0)	5 (1,7)
Диарея	6 (2,0)	0
Астения	6 (2,0)	1 (0,3)
Аланинаминотрансфераза повышена	6 (2,0)	1 (0,3)
Приводит к отмене дозы	40 (13,5)	33 (11,3)
Периферическая сенсорная невропатия	7 (2,4)	6 (2,1)

Отчет о событиях по предпочтительному сроку с процентом $\geq 2\%$ в любой группе лечения (перечислены в порядке наибольшей частоты в группе энфортумаба ведотина).

[00933] Нежелательные явления и случаи смерти, возникшие в результате лечения, были проанализированы и показаны в Таблице 32. Все нежелательные явления, возникшие в период лечения, перечислены в Таблице 30.

Таблица 32 Обзор нежелательных явлений, связанных с лечением, и смерти

Явления, n (%)	Энфортумаб ведотин (N=296)	Химиотерапия (N=291)	Всего (N=587)
	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE	290 (98,0 %)	288 (99,0 %)	578 (98,5 %)
TEAE, связанное с лекарственным средством	278 (93,9 %)	267 (91,8 %)	545 (92,8 %)
Серьезное TEAE	138 (46,6 %)	128 (44,0 %)	266 (45,3 %)
Серьезное TEAE, связанное с лекарственным средством	67 (22,6 %)	68 (23,4 %)	135 (23,0 %)
TEAE, ведущие к отмене лечения	51 (17,2 %)	51 (17,5 %)	102 (17,4 %)
Приводит к снижению дозы	101 (34,1)	81 (27,8)	
Приводит к прерыванию дозы	180 (60,8)	85 (29,2)	
TEAE, связанное с лекарственным средством, ведущее к отмене лечения	40 (13,5 %)	33 (11,3 %)	73 (12,4 %)
TEAE с баллом CTCAE ≥ 3	210 (70,9 %)	193 (66,3 %)	403 (68,7 %)
TEAE, связанное с лекарственным средством с уровнем CTCAE ≥ 3	152 (51,4 %)	145 (49,8 %)	297 (50,6 %)
TEAE, ведущее к смерти	21 (7,1 %)	16 (5,5 %)	37 (6,3 %)
TEAE, связанное с лекарственным средством, ведущее к смерти	7 (2,4 %)	3 (1,0 %)	10 (1,7 %)
TEAE, ведущее к смерти, исключая прогрессирующее заболевание	11 (3,7 %)	11 (3,8 %)	22 (3,7 %)
TEAE, связанное с лекарственным средством, ведущее к смерти, исключая прогрессирующее заболевание	7 (2,4 %)	3 (1,0 %)	10 (1,7 %)

	Энфортумаб ведотин (N=296)	Химиотерапия (N=291)	Всего (N=587)
Явления, n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Смерть	130 (43,9 %)	161 (55,3 %)	291 (49,6 %)
Нежелательное явление, возникающее у ≥ 20 % пациентов в любой группе лечения			
Алопеция	139 (47,0)	110 (37,8)	
Снижение аппетита	121 (40,9)	78 (26,8)	
Усталость	107 (36,1)	78 (26,8)	
Диарея	103 (34,8)	66 (22,7)	
Периферическая сенсорная невропатия	102 (34,5)	66 (22,7)	
Зуд	102 (34,5)	20 (6,9)	
Тошнота	89 (30,1)	74 (25,4)	
Запор	82 (27,7)	73 (25,1)	
Дисгевзия	74 (25,0)	23 (7,9)	
Лихорадка	65 (22,0)	41 (14,1)	
Анемия	59 (19,9)	87 (29,9)	

[00934] Нежелательные явления, представляющие особый интерес, были проанализированы и показаны в Таблице 33.

Таблица 33 Возникающее при лечении нежелательное явление с особыми интересами безопасности (MedDRA v23.0)

АЕОІ	Энфортумаб ведотин (N=296)	Химиотерапия (N=291)	Всего (N=587)
	n (%)	n (%)	n (%)
Любые инфузионные реакции (SSQ/CMQ)	27 (9,1 %)	17 (5,8 %)	44 (7,5 %)
Любые заболевания роговицы (SMQ)	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)	4 (0,7 %)
Любая сыпь или тяжелые кожные побочные реакции	159 (53,7 %)	58 (19,9 %)	217 (37,0 %)

АЕОІ	Энфортумаб ведотин (N=296)	Химиотерапия (N=291)	Всего (N=587)
	n (%)	n (%)	n (%)
Любая гипергликемия (SSQ/CMQ)	35 (11,8 %)	8 (2,7 %)	43 (7,3 %)
Любая периферическая невропатия (SMQ)	149 (50,3 %)	100 (34,4 %)	249 (42,4 %)

[00935] В представленном в данном документе клиническом исследовании PADCEV сравнивали с химиотерапией у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию на основе платины и ингибитор PD-1/L1. Результаты клинического исследования демонстрируют, что PADCEV® (энфортумаб ведотин-ejfv) достиг своей основной конечной точки общей выживаемости по сравнению с химиотерапией.

[00936] В клиническом исследовании PADCEV значительно улучшил общую выживаемость (OS) с 30-процентным снижением риска смерти (отношение рисков (HR) = 0,70; (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,56, 0,89); p = 0,001). PADCEV также значительно улучшил выживаемость без прогрессирования (PFS), вторичную конечную точку, с 39-процентным снижением риска прогрессирования заболевания или смерти (HR = 0,61 (95% ДИ: 0,50, 0,75); p <0,00001).

[00937] Для пациентов в группе PADCEV нежелательные явления соответствовали тем, которые перечислены в Информации о назначении лекарственных средств США, с сыпью, гипергликемией, снижением количества нейтрофилов, усталостью, анемией и снижением аппетита в качестве наиболее частых нежелательных явлений 3-й степени или выше встречается более чем у 5 процентов пациентов.

[00938] Нежелательные явления, связанные с лечением, в популяции, оцениваемой как безопасность, показаны в Таблице 34. Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, в целом была высокой, но одинаковой в двух группах (93,9 % в группе энфортумаба ведотина и 91,8 % в группе химиотерапии).

Таблица 34 Связанные с лечением нежелательные явления (безопасная популяция)

Нежелательное явление	Группа энфортумаб ведотина (N = 296)		Группа химиотерапии (N = 291)	
	Любая степень	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень ≥ 3
	<i>Количество пациентов (в процентах)</i>			
Любое нежелательное явление	278 (93,9)	152 (51,4)	267 (91,8)	145 (49,8)
Алопеция	134 (45,3)	0	106 (36,4)	0
Периферическая сенсорная невропатия [†]	100 (33,8)	9 (3,0)	62 (21,3)	6 (2,1)
Зуд	95 (32,1)	4 (1,4)	13 (4,5)	0
Усталость	92 (31,1)	19 (6,4)	66 (22,7)	13 (4,5)
Снижение аппетита	91 (30,7)	9 (3,0)	68 (23,4)	5 (1,7)
Диарея	72 (24,3)	10 (3,4)	48 (16,5)	5 (1,7)
Дисгевзия	72 (24,3)	0	21 (7,2)	0
Тошнота	67 (22,6)	3 (1,0)	63 (21,6)	4 (1,4)
Макулопапулезная сыпь	48 (16,2)	22 (7,4)	5 (1,7)	0
Анемия	34 (11,5)	8 (2,7)	59 (20,3)	22 (7,6)
Снижение количества нейтрофилов	30 (10,1)	18 (6,1)	49 (16,8)	39 (13,4)
Нейтропения	20 (6,8)	14 (4,7)	24 (8,2)	18 (6,2)
Снижение количества лейкоцитов	16 (5,4)	4 (1,4)	31 (10,7)	20 (6,9)
Фебрильная нейтропения	2 (0,7)	2 (0,7)	16 (5,5)	16 (5,5)

* В группу безопасности вошли все пациенты, получившие любое количество исследуемого лекарственного средства. Включены связанные с лечением нежелательные явления, которые произошли не менее чем у 20 % пациентов в любой группе лечения, или связанные с лечением нежелательные явления 3 степени или выше, которые произошли не менее чем у 5 % пациентов в любой группе лечения. Связанные с лечением нежелательные явления, — это явления, для которых существует обоснованная вероятность того, что они были вызваны исследуемым лечением, по оценке исследователя. Если данные о связи с лечением отсутствовали, явление считалось связанным с лечением.

[†] В общей сложности 113 пациентов (55 в группе энфортумаба ведотина и 58 в группе химиотерапии) ранее имели периферическую невропатию.

[00939] Кожные реакции и периферическая невропатия были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением энфортумабом ведотином, как показано в Таблице 35.

Таблица 35 Связанные с лечением нежелательные явления, представляющие особый интерес*, по степени тяжести

Явления, n (%)	Группа энфортумаб ведотина (N=296)						Группа химиотерапии (N=291)					
	Степень						Степень					
	Любой	1	2	3	4	5	Любой	1	2	3	4	5
Кожные реакции ¹	139 (47,0)	41 (13,9)	55 (18,6)	42 (14,2)	1 (0,3)	0	46 (15,8)	30 (10,3)	14 (4,8)	2 (0,7)	0	0
Сыпь	130 (43,9)	41 (13,9)	46 (15,5)	42 (14,2)	1 (0,3)	0	28 (9,6)	21 (7,2)	6 (2,1)	1 (0,3)	0	0
Тяжелая кожная побочная реакция [‡]	60 (20,3)	20 (6,8)	25 (8,4)	14 (4,7)	1 (0,3)	0	22 (7,6)	12 (4,1)	8 (2,7)	2 (0,7)	0	0
Периферическая невропатия	137 (46,3)	44 (14,9)	78 (26,4)	15 (5,1)	0	0	89 (30,6)	45 (15,5)	37 (12,7)	7 (2,4)	0	0
Сенсорные явления [§]	130 (43,9)	43 (14,5)	76 (25,7)	11 (3,7)	0	0	86 (29,6)	44 (15,1)	35 (12,0)	7 (2,4)	0	0
Моторные явления	22 (7,4)	5 (1,7)	12 (4,1)	5 (1,7)	0	0	7 (2,4)	5 (1,7)	2 (0,7)	0	0	0
Глазные расстройства	55 (18,6)	40 (13,5)	13 (4,4)	2 (0,7)	0	0	14 (4,8)	11 (3,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	0
Сухой глаз	47 (15,9)	34 (11,5)	11 (3,7)	2 (0,7)	0	0	9 (3,1)	6 (2,1)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	0
Затуманненное зрение	12 (4,1)	10 (3,4)	2 (0,7)	0	0	0	6 (2,1)	5 (1,7)	0	1 (0,3)	0	0
Заболевания роговицы	2 (0,7)	2 (0,7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Инфузионные реакции	26 (8,8)	11 (3,7)	11 (3,7)	4 (1,4)	0	0	13 (4,5)	6 (2,1)	7 (2,4)	0	0	0
Системные явления	23 (7,8)	10 (3,4)	9 (3,0)	4 (1,4)	0	0	9 (3,1)	4 (1,4)	5 (1,7)	0	0	0
Местные	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	0	0	0	6 (2,1)	4	2	0	0	0

Явления, n (%)	Группа энфортумаб ведотина (N=296) Степень						Группа химиотерапии (N=291) Степень					
	Любой	1	2	3	4	5	Любой	1	2	3	4	5
явления								(1,4)	(0,7)			
Реакции в месте инфузии	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	0	0	0
Реакции в месте экстравазац ии	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	0	0	0	4 (1,4)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	0	0
Гиперглике мия	19 (6,4)	3 (1,0)	4 (1,4)	11 (3,7)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	0

* Явления представляют собой списки по Предпочтительному сроку и могут включать Специфические запросы спонсора/Индивидуальные медицинские запросы (SSQ/CMQ) или Стандартные запросы MedDRA.

¹ Указывает на сыпь или серьезные кожные побочные реакции.

[‡] Высокоуровневое определение составного стандартного запроса MedDRA для тяжелых кожных нежелательных реакций, включая: стоматит, лекарственную сыпь, конъюнктивит, буллезный дерматит, шелушение кожи, волдыри, многоформную эритему, эксфолиативную сыпь, фиксированную сыпь, изъязвление рта, пузырчатку и токсическую кожную сыпь.

[§] Представляет собой «любые сенсорные явления периферической невропатии (SSQ/CMQ)», включая: периферическую сенсорную невропатию, периферическую невропатию, парестезию, полиневропатию, гипестезию, нейротоксичность, дизестезию, нарушение походки, ощущение жжения, невралгию и потерю чувствительности.

[00940] Время до начала нежелательных явлений, связанных с лечением, представляющих особый интерес, показано в Таблице 36.

Таблица 36 Время до начала представляющих особый интерес связанных с лечением нежелательных явлений

Явление	Группа энфортумаб ведотина (N=296)		Группа химиотерапии (N=291)	
	n	Медиана (диапазон), мес.	n	Медиана (диапазон), мес.
Кожные реакции	139	0,427 (0,03, 12,68)	46	0,657 (0,07, 9,56)
Периферическая невропатия*	137	2,694 (0,03, 11,99)	89	0,821 (0,03, 9,07)
Заболевания роговицы	2	4,337 (1,91, 6,77)	0	Н/Д
Сухой глаз	47	1,906 (0,30, 9,66)	9	2,464 (0,03, 5,09)
Затуманенное зрение	12	2,448 (0,07, 5,09)	6	0,871 (0,03, 4,14)
Инфузионные реакции	26	0,509 (0,03, 9,40)	13	0,033 (0,03, 3,19)
Гипергликемия	19	0,559 (0,26, 5,78)	1	1,413 (1,41, 1,41)

* Время до первого появления периферической невропатии ≥ 2 степени было медианным (диапазон) 4,435 (0,36, 12,02) месяца и 1,725 (0,07, 9,89) месяца для групп энфортумаба ведотина и химиотерапии соответственно.

н/д означает нет данных.

[00941] Периферическая невропатия и гипергликемия, возникающие при лечении, в зависимости от исходного состояния показаны в Таблице 37.

Таблица 37.

Явления, n (%)	Группа энфортумаб ведотина (N=296)		Группа химиотерапии (N=291)	
	Исходный уровень ПН (n=55)	Нет исходного уровня ПН (n=241)	Исходный уровень ПН (n=58)	Нет исходного уровня ПН (n=233)
Периферическая невропатия	27 (49,1)	122 (50,6)	17 (29,3)	83 (35,6)

Явления, n (%)	Группа энфортамаб ведотина (N=296)		Группа химиотерапии (N=291)	
	Исходный уровень ПН (n=55)	Нет исходного уровня ПН (n=241)	Исходный уровень ПН (n=58)	Нет исходного уровня ПН (n=233)
Периферическая сенсорная невропатия	22 (40,0)	117 (48,5)	16 (27,6)	81 (34,8)
Периферическая моторная невропатия	11 (20,0)	22 (9,1)	4 (6,9)	5 (2,1)
	Исходный уровень гипергликемии и (n=55)	Нет исходного уровня гипергликемии я (n=241)	Исходный уровень гипергликемии и (n=56)	Нет исходного уровня гипергликемии я (n=235)
Гипергликемия	21 (38,2)	14 (5,8)	4 (7,1)	4 (1,7)
	Исходный ВМІ ≥30 кг/м ² (n=41)	Исходный ВМІ<30 кг/м ² (n=255)	Исходный ВМІ ≥30 кг/м ² (n=46)	Исходный ВМІ<30 кг/м ² (n=244)
Гипергликемия	12 (29,3)	23 (9,0)	1 (2,2)	7 (2,9)

*Исходный статус указывает на состояние здоровья (в анамнезе или в настоящее время) пациентов на момент их включения в исследование до получения ими какого-либо исследуемого лечения. Пациенты с ранее существовавшей сенсорной или моторной невропатией ≥ 2 степени или неконтролируемым сахарным диабетом в анамнезе в течение 3 месяцев после первой дозы исследуемого лекарственного средства были исключены из исследования. Неконтролируемый диабет определялся как уровень гемоглобина A1c $\geq 8\%$ или от 7 до $<8\%$ с сопутствующими симптомами диабета (полиурия или полидипсия), которые иначе не объяснялись. Помимо этих критериев исключения, в исследование были допущены пациенты с уже существующей невропатией и гипергликемией.

ВМІ обозначает индекс массы тела и периферическую нейропатию ПН.

[00942] Нежелательные явления, независимо от связи с лечением, приведшие к летальному исходу (исключая прогрессирование заболевания) в период лечения, имели

место у 11 пациентов в каждой группе; заболеваемость осталась прежней после поправки на лечебное воздействие. Связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к смерти, по оценке исследователя, наблюдались у 7 пациентов (2,4 %) в группе энфортумаба ведотина (синдром полиорганной дисфункции [у 2 пациентов] и нарушение функции печени, гипергликемия, тазовый абсцесс, пневмония и септический шок [каждое у 1 пациента]) и у 3 пациентов (1,0 %) в группе химиотерапии (нейтропенический сепсис, сепсис и панцитопения [каждое у 1 пациента]). Демографические характеристики умерших пациентов в группе энфортумаба ведотина представлены в Таблице 38.

Таблица 38 Подробная информация о пациентах о нежелательных явлениях, приведших к смерти, в группе энфортумаба ведотина

Нежелательное явление	Краткая история болезни
Связанные с лечением нежелательные явления*	
Мультиорганная дисфункция	Хроническая болезнь почек, II стадия; трепетание предсердий; гипертония
Мультиорганная дисфункция	Гипертония; сахарный диабет (на метформине); хроническая обструктивная болезнь легких; дислипидемия; ишемическая болезнь сердца
Пневмония	Гипертония; снижение аппетита; анемия
Септический шок	Гипертония; дислипидемия; инфаркт миокарда
Печеночная дисфункция	Гипертония; гиперурикемия; раковая боль (на оксикодоне и ацетаминофене)
Тазовый абсцесс	Стенокардия; боль в области таза; колит (во время приема пембролизумаба, требующий стероидов)
Гипергликемия	Гипертония; мембранозный гломерулонефрит; дислипидемия; ВМІ: 33 кг/м ²
Возникающие при лечении нежелательные явления †	
Пневмония	Гипертония; гипертиреоз
Отек мозга	Инфекции мочевых путей; асцит
Мультиорганная дисфункция	Сахарный диабет 2 типа; гипертония; периферические отеки; цирроз печени; анемия; энтерококковая инфекция
Одышка	Анемия

*«Связанное с лечением нежелательное явление» указывает на разумную вероятность того, что явление могло быть вызвано исследуемым лечением, по оценке исследователя. Если

взаимосвязь отсутствует, нежелательное явление считается связанным с лечением.

† Нежелательные явления, возникшие при лечении (n=11), также включают все явления, считающиеся связанными с лечением нежелательными явлениями.

ВМІ обозначает индекс массы тела.

6.2 Пример 2. Анализ трудно поддающихся лечению подгрупп из клинического исследования, описанного в разделе 6.1.

[00943] В клиническом исследовании, описанном в Разделе 6.1, энфортумаб ведотин (EV) продемонстрировал более высокую общую выживаемость (OS) по сравнению со стандартной химиотерапией (SC) у пациентов с ранее леченным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком (la/mUC). Этот анализ подгрупп оценивает эффективность/безопасность EV для пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, такими как возраст ≥ 65 лет, наличие метастазов в печень, первичное заболевание верхних мочевых путей и отсутствие ответа на ингибиторы контрольных точек (CPI).

[00944] Методы: В этом открытом исследовании пациенты la/mUC, которые ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время/после применения ингибитора PD-1/L1, были рандомизированы 1:1 в группу EV или SC по выбору исследователя (доцетаксел, паклитаксел, винфлунин). Анализы подгрупп были предварительно определены для первичной конечной точки OS и вторичных конечных точек выживаемости без прогрессирования (PFS) по оценке исследователя и общей частоты ответа (ORR) в соответствии с RECIST v1.1. Анализы Каплана-Мейера сравнили OS и PFS между видами лечения для выбранных трудно поддающихся лечению подгрупп, а именно: возраст ≥ 65 лет, наличие метастазов в печень, первичное заболевание верхних мочевых путей и отсутствие ответа на ингибиторы контрольных точек (CPI). ORR и безопасность также оценивались в подгруппах. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки отношений рисков. Критерий Кокрана-Мантеля-Хензеля использовали для сравнения показателей ответа и контроля заболевания между группами.

[00945] Результаты: всего 608 пациентов были рандомизированы либо в группу EV (n=301), либо в группу SC (n=307); медиана наблюдения составила 11,1 мес. Преимущество EV в отношении OS сохранялось в большинстве подгрупп (например, пациенты с метастазами в печени и пациенты, не отвечающие на предшествующий ингибитор иммунной контрольной точки (т.е. PD-1/L1; «CPI без ответа» или «CPI нереспондер»)), с более длинной медианой OS, наблюдаемой у пациентов, получавших EV, по сравнению с

пациентами, получавшими SC, как показано в Таблице 39 и на **ФИГ. 10А-10D**. Для подгруппы с первичным заболеванием верхних мочевых путей медиана OS была больше для EV по сравнению с SC и соответствовала медиане OS для всей популяции, как показано в Таблице 39 и на **ФИГ. 10А-10D**.

Таблица 39 Общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и общая частота ответа у всех пациентов, пациентов с метастазами в печени, пациентов с первичным заболеванием верхних мочевых путей и пациентов, не отвечающих на CPI

	Общая выживаемость (OS)					Выживаемость без прогрессирования (PFS)					Общая частота ответов (ORR) (Ответ-оцениваемая популяция)				
	EV		SC		EV по сравнению с SC	EV		SC		EV по сравнению с SC	EV		SC		EV по сравнению с SC
	Явления ^a	OS ^b (mо)	Явления ^{a*}	OS ^b (mо)	HR (95 % ДИ)	Явления ^a	PF ^b (mо)	Явления ^a	PF ^b (mо)	HR (95 % ДИ)	n/N	%	n/N	%	Абсолютная разница %, (95 % ДИ)
Все	134/301 (44,5)	12,88	167/307 (54,4)	8,97	0,702 (0,556, 0,886)	201/301 (66,8)	5,55	231/307 (75,2)	3,71	0,615 (0,505, 0,748)	117/288	40,6 (34,90, 46,54)	53/296	17,9 (13,71, 22,76)	22,7 (14,70, 30,56)
Возраст ≥65 лет	85/193 (44)	14,32	101/196 (52)	9,46	0,745 (0,558, 0,995)	126/193 (65)	5,65	151/196 (77)	3,78	0,616 (0,485, 0,781)	75/184	40,8 (33,59, 48,23)	38/191	19,9 (14,48, 26,27)	20,9 (10,75, 30,61)
Наличие метастазов в печень	53/93 (57)	9,63	63/95 (66)	5,95	0,660 (0,456, 0,957)	71/93 (76)	4,14	75/95 (79)	2,63	0,597 (0,428, 0,833)	33/93	35,5 (25,83, 46,09)	10/93	10,8 (5,28, 18,89)	24,7 (9,96, 38,70)
Первичное заболевание	44/98 (45)	12,62	52/107 (49)	10,91	0,848 (0,567, 1,269)	63/98 (64)	5,62	74/107 (69)	3,78	0,716 (0,511, 1,003)	43/98	43,9 (33,87, 54,09)	20/105	19,0 (12,04, 26,04)	24,8 (11,07, 37,80)

	Общая выживаемость (OS)					Выживаемость без прогрессирования (PFS)					Общая частота ответов (ORR) (Ответ-оцениваемая популяция)				
	EV		SC		EV по сравнению с SC	EV		SC		EV по сравнению с SC	EV		SC		EV по сравнению с SC
	Явления ^a	OS ^b (mо)	Явления*	OS ^b (mо)	HR (95 % ДИ)	Явления ^a	PF ^b (mо)	Явления ^a	PF ^b (mо)	HR (95 % ДИ)	n/N	%	n/N	%	Абсолютная разница %, (95 % ДИ)
верхних мочевых путей												54,27)		27,87)	
СРП, не ответивший	100/207 (48)	11,63	120/215 (56)	9,17	0,757 (0,580, 0,988)	146/207 (71)	5,42	160/215 (74)	3,65	0,697 (0,556, 0,873)	79/199	39,7 (32,85, 46,86)	36/207	17,4 (12,49, 23,25)	22,3 (12,67, 31,68)

^a n/N, (%).

^b Медиана месяцев для OS, PFS.

SC, стандартная химиотерапия; ДИ, доверительный интервал

[00946] PFS также была длиннее, а ORR выше во всех подгруппах для EV по сравнению с SC. В частности, аналогичное преимущество также наблюдалось для PFS в подгруппах для EV по сравнению с SC, как показано в Таблице 39 и на **ФИГ. 11A-11D**. Для подгруппы с первичным заболеванием верхних мочевых путей медиана PFS была больше для EV по сравнению с SC и соответствовала медиане PFS для всей популяции, как показано в Таблице 39 и на **ФИГ. 11A-11D**. У всех рандомизированных пациентов с измеримым заболеванием на исходном уровне общая частота ответа (ORR) была выше в каждой подгруппе для EV по сравнению с SC и была одинаковой между видами лечения во всех подгруппах, как показано в Таблице 39.

[00947] Безопасность и переносимость: Общая частота нежелательных явлений, возникших во время лечения и связанных с лечением (AE), была одинаковой между группами лечения в подгруппах. Например, общая частота AE у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получавших EV, составила 97,4 %, а общая частота AE у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получавших SC, составила 98,9 %. Общая частота AE у пациентов с метастазами в печени,

получавших EV, составила 97,8 %, а общая частота АЕ у пациентов с метастазами в печени, получавших SC, составила 96,7 %. Общая частота АЕ у пациентов с первичным заболеванием верхних мочевых путей, получавших лечение EV, составила 99,0 %, а общая частота АЕ у пациентов с первичным заболеванием верхних мочевых путей, получавших SC, составила 99,0 %. Общая частота АЕ у пациентов, которые не реагировали на предшествующее лечение ингибиторами PD-1/L1 и получавших EV, составила 97,5 %, а общая частота АЕ у пациентов, которые не реагировали на предшествующее лечение PD-1/ингибиторами L1 и обработанные SC составила 99,5 %.

[00948] Связанные с лечением АЕ были сопоставимы между видами лечения в подгруппах, как показано на **ФИГ. 12**. АЕ оценивали у всех пациентов, получавших любое количество исследуемого лекарственного средства. С поправкой на воздействие лечения, АЕ ≥ 3 степени, связанные с лечением, реже возникали в группе EV по сравнению с SC во всех четырех подгруппах (то есть у пациентов ≥ 65 лет, у пациентов с метастазами в печени, у пациентов с первичным заболеванием верхних мочевых путей и у пациентов, которые не реагируют на предшествующее лечение ингибиторами PD-1/L1), как показано на **ФИГ. 13**. Частота АЕ степени ≥ 3 , связанных с лечением, в подгруппах, трудно поддающихся лечению, в целом согласовывалась с теми, которые наблюдались в общей популяции, связанной с безопасностью EV-301, как показано в Таблице 40.

Таблица 40 Частота связанных с лечением нежелательных явлений ≥ 3 степени (безопасная популяция)

Нежелательное явление	Все		Возраст ≥ 65 лет		Наличие метастазов в печень		Первичное заболевание верхних мочевых путей		Не отвечает на предыдущий ингибитор PD-1/L1	
	EV N=29	SC N=29	EV N=19	SC N=18	EV N=9	SC N=9	EV N=9	SC N=10	EV N=20	SC N=20
Макулопапулезная сыпь	6 (7,4)	1	0 (7,4)	8	0 (8,9)	2	6 (10,4)	2	2 (9,4)	2
Усталость	19	13	15	12	5	5	9	5	10	5

Нежелательное явление	Все		Возраст ≥ 65 лет		Наличие метастазов в печень		Первичные заболевания верхних мочевых путей		Не отвечает на предыдущий ингибитор PD-1/L1	
	EV N=29	SC N=29	EV N=19	SC N=18	EV N=9	SC N=9	EV N=9	SC N=10	EV N=20	SC N=20
	6	1	0	8	0	2	6	2	2	2
	(6,4)	(4,5)	(7,9)	(6,4)	(5,6)	(5,4)	(9,4)	(4,9)	(5,0)	(2,5)
Снижение количества нейтрофилов	18 (6,1)	39 (13,4)	14 (7,4)	26 (13,8)	5 (5,6)	7 (7,6)	9 (9,4)	18 (17,6)	10 (5,0)	27 (13,4)
Нейтропения	14 (4,7)	18 (6,2)	7 (3,7)	15 (8,0)	5 (5,6)	4 (4,3)	6 (6,3)	7 (6,9)	9 (4,5)	10 (5,0)
Анемия	8 (2,7)	22 (7,6)	5 (2,6)	15 (8,0)	3 (3,3)	3 (3,3)	6 (6,3)	5 (4,9)	6 (3,0)	12 (5,9)
Снижение количества лейкоцитов	4 (1,4)	20 (6,9)	4 (2,1)	14 (7,4)	0	3 (3,3)	1 (1,0)	9 (8,8)	2 (1,0)	15 (7,4)
Фебрильная нейтропения	2 (0,7)	16 (5,5)	2 (1,1)	11 (5,9)	2 (2,2)	6 (6,5)	2 (2,1)	7 (6,9)	2 (1,0)	10 (5,0)

^aЯвления, происходящие по меньшей мере у 5 % пациентов в любой из групп лечения от общей популяции, связанные с безопасностью.

Сокращения: EV - энфортумаб ведотин; PD-1/L1 - белок-1 запрограммированной гибели клеток или лиганд 1 запрограммированной смерти; SC - стандартная химиотерапия.

Выводы: Пациенты с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (La/mUC) с плохими прогностическими факторами, получавшие EV, имели стабильно более длительную общую выживаемость, более длительную PFS и более высокую ORR по сравнению с пациентами, получавшими SC. Профили безопасности исследуемых лекарственных средств соответствовали профилям предыдущих исследований и общей популяции участников исследования; никаких новых сигналов безопасности не наблюдалось. Эти данные поддерживают использование EV у ранее леченных пациентов с la/mUC, в том числе с неблагоприятными прогностическими

факторами.

Формула изобретения:

1. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека с метастазами в печени, включающий введение субъекту с метастазами в печени эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получил терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленные в SEQ ID NO: 23.

2. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, имеющего первичную локализацию опухоли в верхних мочевыводящих путях, включающий введение субъекту, имеющему первичную локализацию опухоли в верхних мочевыводящих путях, эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной точки (CPI), и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленные в SEQ ID NO:23.

3. Способ лечения уротелиального рака или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство,

при этом субъект получал терапию ингибитором иммунной контрольной

точки (CPI),

при этом у субъекта наблюдалось прогрессирование или рецидив рака во время или после терапии CPI, и

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленные в SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленные в SEQ ID NO:23.

4. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет по меньшей мере или около 7 месяцев после лечения.

5. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет от 5 до 9 месяцев после лечения.

6. Способ по п. 1 отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере или около 4 месяцев после лечения.

7. Способ по любому из п. 2 или п. 3 отличающийся тем, что продолжительность ответа у субъекта составляет по меньшей мере или около 5 месяцев после лечения.

8. Способ по п. 1 отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования в диапазоне от 4 до 9 месяцев после лечения.

9. Способ по п. 2 или п. 3, отличающийся тем, что субъект имеет выживаемость без прогрессирования в диапазоне от 5 до 9 месяцев после лечения.

10. Способ по п. 1 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 9 месяцев после лечения.

11. Способ по п. 2 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 12 месяцев после лечения.

12. Способ по п. 3 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере или около 11 месяцев после лечения.

13. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что общая выживаемость субъекта после лечения составляет от 9 до 19 месяцев.

14. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов, имеющих полный ответ, в

популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 4 %.

15. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов, имеющих частичный ответ, в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 35 %.

16. Способ по п. 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 35 %.

17. Способ по п. 2 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 43 %.

18. Способ по п. 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая частота ответов в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 39 %.

19. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом процент субъектов со стабильным заболеванием в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 30 %.

20. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана продолжительности ответа в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 7 месяцев.

21. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом продолжительность ответа в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 9 месяцев.

22. Способ по п. 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана выживаемости без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 4 месяцев.

23. Способ по п. 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом выживаемость без прогрессирования заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет от 4 до 9 месяцев.

24. Способ по п. 2 или п. 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана выживаемости без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев.

25. Способ по п. 2 или п. 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом выживаемость без прогрессирования в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 9 месяцев.

26. Способ по п. 1 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат

указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 9 месяцев.

27. Способ по п. 2 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 12 месяцев.

28. Способ по п. 3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом медиана общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 11 месяцев.

29. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что популяцию субъектов лечат указанными способами, и при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 19 месяцев.

30. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что частота полного ответа составляет по меньшей мере или около 4 % для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

31. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что частота частичного ответа составляет по меньшей мере или около 35 % для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

32. Способ по п. 1 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 35 % для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

33. Способ по п. 2 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 43 % для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

34. Способ по п. 3 отличающийся тем, что общая частота ответов составляет по меньшей мере или около 39 % для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

35. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что медиана продолжительности ответа составляет по меньшей мере или около 7 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

36. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что продолжительность ответа составляет от 5 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

37. Способ по п. 1 отличающийся тем, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет по меньшей мере или около 4 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

38. Способ по любому из пп.1-3 отличающийся тем, что выживаемость без прогрессирования составляет от 4 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

39. Способ по п. 2 или п. 3 отличающийся тем, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет по меньшей мере или около 5 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

40. Способ по п. 2 или п. 3 отличающийся тем, что выживаемость без прогрессирования составляет от 5 до 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

41. Способ по п. 1 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 9 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

42. Способ по п. 2 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 12 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

43. Способ по п. 3 отличающийся тем, что медиана общей выживаемости составляет по меньшей мере или около 11 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

44. Способ по любому из пп. 1-3 отличающийся тем, что общая выживаемость составляет от 9 до 19 месяцев для популяции субъектов, получавших лечение указанным способом.

45. Способ по любому из пп. 1-44 отличающийся тем, что субъект является субъектом, получившим химиотерапию препаратом на основе платины.

46. Способ по любому из пп. 1-45 отличающийся тем, что рак представляет собой уротелиальный рак, и при этом у субъекта-человека имеется местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома.

47. Способ по любому из пп. 1-46, отличающийся тем, что у субъекта имеется одно или более состояний, выбранных из группы, состоящей из:

- (i) абсолютного числа нейтрофилов (ANC) не менее $1500/\text{мм}^3$;
- (ii) количества тромбоцитов не менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- (iii) уровня гемоглобина не менее 9 г/дл;
- (iv) уровня сывороточного билирубина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN) или в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера;
- (v) уровня CrCl не менее 30 мл/мин и
- (vi) уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не более

чем в 3 раза выше ULN.

48. Способ по п. 47 отличающийся тем, что у субъекта имеются все состояния (i)-(vi) из п. 47.

49. Способ по п. 47 или п. 48 отличающийся тем, что уровень СгС1 измеряют путем сбора суточной мочи или оценивают по критериям Кокрофта — Голта.

50. Способ по любому из пп. 1-49 отличающийся тем, что у субъекта сенсорная или моторная невропатия не выше 2-й степени.

51. Способ по любому из пп. 1-50 отличающийся тем, что у субъекта нет активных метастазов в центральной нервной системе.

52. Способ по любому из пп. 1-51 отличающийся тем, что у субъекта нет неконтролируемого диабета.

53. Способ по п. 52 отличающийся тем, что неконтролируемый диабет определяется уровнем гемоглобина А1с (HbA1c) не менее 8 % или HbA1c от 7 до 8 % с сопутствующими симптомами диабета, которые не поддаются иному объяснению.

54. Способ по п. 53 отличающийся тем, что ассоциированные симптомы диабета включают или состоят из полиурии, полидипсии или как полиурии, так и полидипсии.

55. Способ по любому из пп. 1-54 отличающийся тем, что СР1-терапия представляет собой терапию ингибитором рецептора запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1).

56. Способ по любому из пп. 1-54 отличающийся тем, что терапия СР1 представляет собой терапию ингибитором лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1).

57. Способ по п. 55 отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

58. Способ по п. 56 отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

59. Способ по любому из пп. 1-58 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20 и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21.

60. Способ по любому из пп. 1-58 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 13 и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 14, или

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 18; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 20 и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 21.

61. Способ по любому из пп. 1-60 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

62. Способ по любому из пп. 1-61 отличающийся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

63. Способ по любому из пп. 1-61 отличающийся тем, что антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab')₂, F_v или scF_v.

64. Способ по любому из пп. 1-62 отличающийся тем, что антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

65. Способ по любому из пп.1-62 и п. 64 отличающийся тем, что антитело

представляет собой IgG1, а легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь

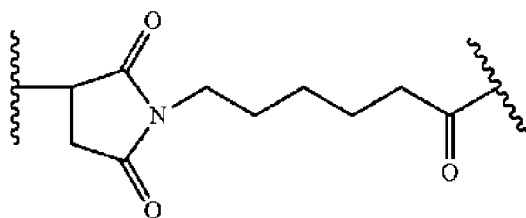
66. Способ по любому из пп. 1-65 отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

67. Способ по любому из пп. 1-66 отличающийся тем, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с каждой единицей MMAE посредством линкера.

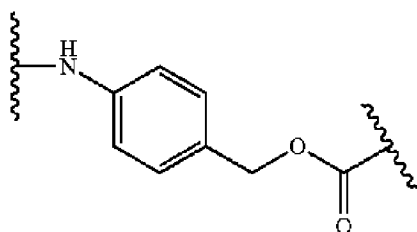
68. Способ по п. 67 отличающийся тем, что линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

69. Способ по п. 67 или п. 68 отличающийся тем, что линкер имеет формулу: $-Aa-Ww-Yu-$; где $-A-$ представляет собой растягиваемую единицу, a равно 0 или 1; $-W-$ представляет собой аминокислотную единицу, w является целым числом от 0 до 12; а $-Y-$ является спейсерной единицей, u равно 0, 1 или 2.

70. Способ по п. 69 отличающийся тем, что растягиваемая единица имеет структуру по Формуле (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; и спейсерная единица представляет собой группу PAB, имеющую структуру по Формуле (2) ниже:



Формула (1)



Формула (2).

71. Способ по п. 69 или п. 70 отличающийся тем, что растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE через карбаматную группу.

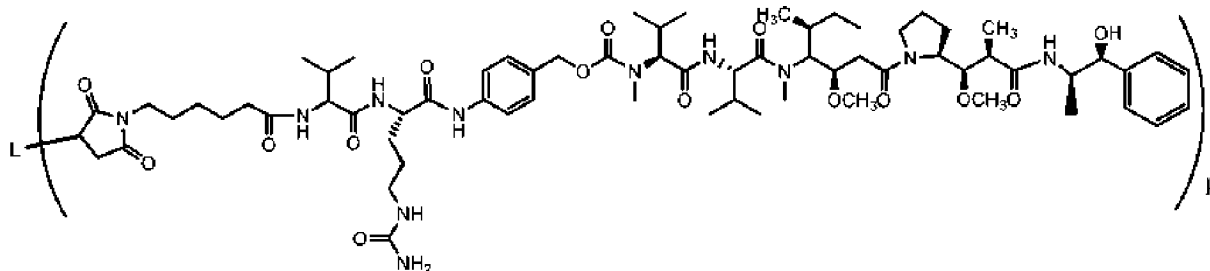
72. Способ по любому из пп. 1-71 отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

73. Способ по любому из пп. 1-72 отличающийся тем, что ADC содержит от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

74. Способ по любому из пп. 1-73 отличающийся тем, что ADC содержит от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

75. Способ по любому из пп. 1-74 отличающийся тем, что ADC содержит от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

76. Способ по любому из пп. 1-73 отличающийся тем, что ADC имеет следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а p равно от 1 до 10.

77. Способ по п. 76 отличающийся тем, что p равно от 2 до 8.

78. Способ по п. 76 или 77 отличающийся тем, что p равно от 3 до 5.

79. Способ по любому из пп. 76-78 отличающийся тем, что p равно от 3 до 4.

80. Способ по любому из пп. 77-79 отличающийся тем, что p равно около 4.

81. Способ по любому из пп. 76-79 отличающийся тем, что среднее значение p эффективного количества конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет около 3,8.

82. Способ по любому из пп. 1-81 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

83. Способ по любому из пп. 1-82 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

84. Способ по любому из пп. 1-83 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1 мг/кг массы тела субъекта.

85. Способ по любому из пп. 1-83 отличающийся тем, что ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

86. Способ по любому из пп. 1-85 отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

87. Способ по любому из пп. 1-86 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле.

88. Способ по любому из пп. 1-87 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

89. Способ по любому из пп. 1-88 отличающийся тем, что ADC вводят посредством внутривенной инъекцией или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле.

90. Способ по любому из пп. 1-89 отличающийся тем, что ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

91. Способ по любому из пп. 1-90 отличающийся тем, что ADC составлен в виде фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

92. Способ по любому из пп. 1-91 отличающийся тем, что ADC составлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы и гидрохлорида, и при этом рН фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

93. Способ по любому из пп. 1-91 отличающийся тем, что ADC составлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ моногидрата гидрохлорида гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом рН фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

94. Способ по любому из пп.1-93 отличающийся тем, что ADC представляет собой энфортумаб ведотин (EV) или его биоаналог, при этом EV вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, и при этом дозу вводят путем внутривенной инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

95. Способ по любому из пп. 1-94 отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается полный ответ после лечения.

96. Способ по любому из пп.1-94, отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается частичный ответ после лечения.

97. Способ по любому из пп. 1-94, отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается полный или частичный ответ после лечения.

98. Способ по любому из пп.1-94 отличающийся тем, что у популяции субъектов наблюдается стабильное заболевание после лечения.

Последовательность κДНК (SEQ ID NO:1) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:2) 191P4D12. Исходный метионин подчеркнут. Открытая рамка считывания простирается от нуклеиновой кислоты 264-1796, включая стоп-кодон.

```

1  ggccgtcgttggtggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
61  acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaaccggggccggggctggggctggg
121  tcccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttctgccttctgggt
181  cagttccttattcaagctctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
1      M P L S L G A E M W G P E
241  gctgggcagctctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGCCTG
14   A W L L L L L L L A S F T G R C P A G E
301  AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGTG
34   L E T S D V V T V V L G Q D A K L P C F
361  AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAACTGCCCTGCT
54   Y R G D S G E Q V G Q V A W A R V D A G
421  TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACCGG
74   E G A Q E L A L L H S K Y G L H V S P A
481  GCGAAGGCGCCAGGAAGTACGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
94   Y E G R V E Q P P P P R N P L D G S V L
541  CTTACGAGGGCCCGGTGGAGCAGCCGCGCCCCACGCAACCCCTGGACGGCTCAGTGC
114  L R N A V Q A D E G E Y E C R V S T F P
601  TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
134  A G S F Q A R L R L R V L V P P L P S L
661  CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
154  N P G P A L E E G Q G L T L A A S C T A
721  TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
174  E G S P A P S V T W D T E V K G T T S S
781  CTGAGGGCAGCCAGCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
194  R S F K H S R S A A V T S E F H L V P S
841  GCCGTTCCCTCAAGCACTCCCCTCTGCTGCCGTCACTCAGAGTTCACCTGGTGCCTA
214  R S M N G Q P L T C V V S H P G L L Q D
901  GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
234  Q R I T H I L H V S F L A E A S V R G L
961  ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
254  E D Q N L W H I G R E G A M L K C L S E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
274  G Q P P P S Y N W T R L D G P L P S G V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAAGTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCAGTGGGG
294  R V D G D T L G F P P L T T E H S G I Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
314  V C H V S N E F S S R D S Q V T V D V L

```

Фиг. 1А

2821 cctccaacaccagggggttaattcctgtgattgtgaaagggcctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagcccttgggagggcaccctgagagctggtagagcttgaatttagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgataccttagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtaggtagaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgccittccccctgggttttggatcactaatccaaggtcttctggatgttct
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccaccagatacactc
3241 agccagaataacctagatttagtaccacaactcttcttagcttgaatctgctggatttct
3301 ggctaaggagagaggtcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatattgtacat
3421 aaaatgatattctgttttttaataaacagacaaaacttgaaaaa

Фиг. 1А продолжение

Последовательность κДНК (SEQ ID NO:3) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:4) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойная подчеркиваемая - лидерная последовательность, подчеркиваемая - переменная область тяжелой цепи, а подчеркиваемая пунктирной линией - константная область IgG1 человека.

M E L G L C W V F L V A I L E

1 GGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCCTTGTTGCTATTTAGA
 G V Q C E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S

76 AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCCTGGGGGCTCCCTGAGACTCTC
 C A A S G F T F S S Y N M N W V R Q A P G K G L E

151 CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA
 W V S Y I S S S S S T I Y Y A D S V K G R F T I S

226 GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC
 R D N A K N S L S L Q M N S L R D E D T A V Y Y C

301 CAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTCTCTGCAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACCGCTGTGTATTACTG
 A R A Y Y Y G M D V W G Q G T T V T V S S A S T K

376 TGCGAGAGCATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAA
 G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V

451 GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
 K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P

526 CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCC
 A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q

601 GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
 T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D

676 GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGA
 K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K

751 CAAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAA
 P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P

826 ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTAGCCACGAAGACCC
 E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y

901 TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
 N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C

976 CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P

Фиг. 1B

1051 CAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G

1126 ACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P

1201 CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCC
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N

1276 CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G

1351 CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGG
K *

1426 TAAATGA

Фиг. 1В продолжение

Последовательность κДНК (SEQ ID NO:5) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:6) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Дважды подчеркнутая - лидерная последовательность, подчеркнутая - варибельная область легкой цепи, а подчеркнутая пунктирной линией - константная область капша человека.

M D M R V P A Q L L G L L L L W F

1 AGTCAGACCCAGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
 P G S R C D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T

76 CCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTACC
I T C R A S Q G I S G W L A W Y Q Q K P G K A P K

151 ATCACTTGTCGGCCGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAG
F L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D

226 TTCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT
F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q A N S F P

301 TCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCT
P T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P

376 CCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K

451 TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA
V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D

526 GTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E

601 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCCAA
V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C *

676 GTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

Фиг. 1С

Фиг. 1D: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:7) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Дважды подчеркнута - лидерная последовательность, подчеркнута - переменная область тяжелой цепи (SEQ ID NO:22, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 20-й до 136-й аминокислоты SEQ ID NO:7), а подчеркнута пунктирной линией - константная область IgG1 человека.

```

1  MELGLCWVFLVAILEGVOCEVOLVESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTESS
51  YNMNVWRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCTPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEHA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK

```

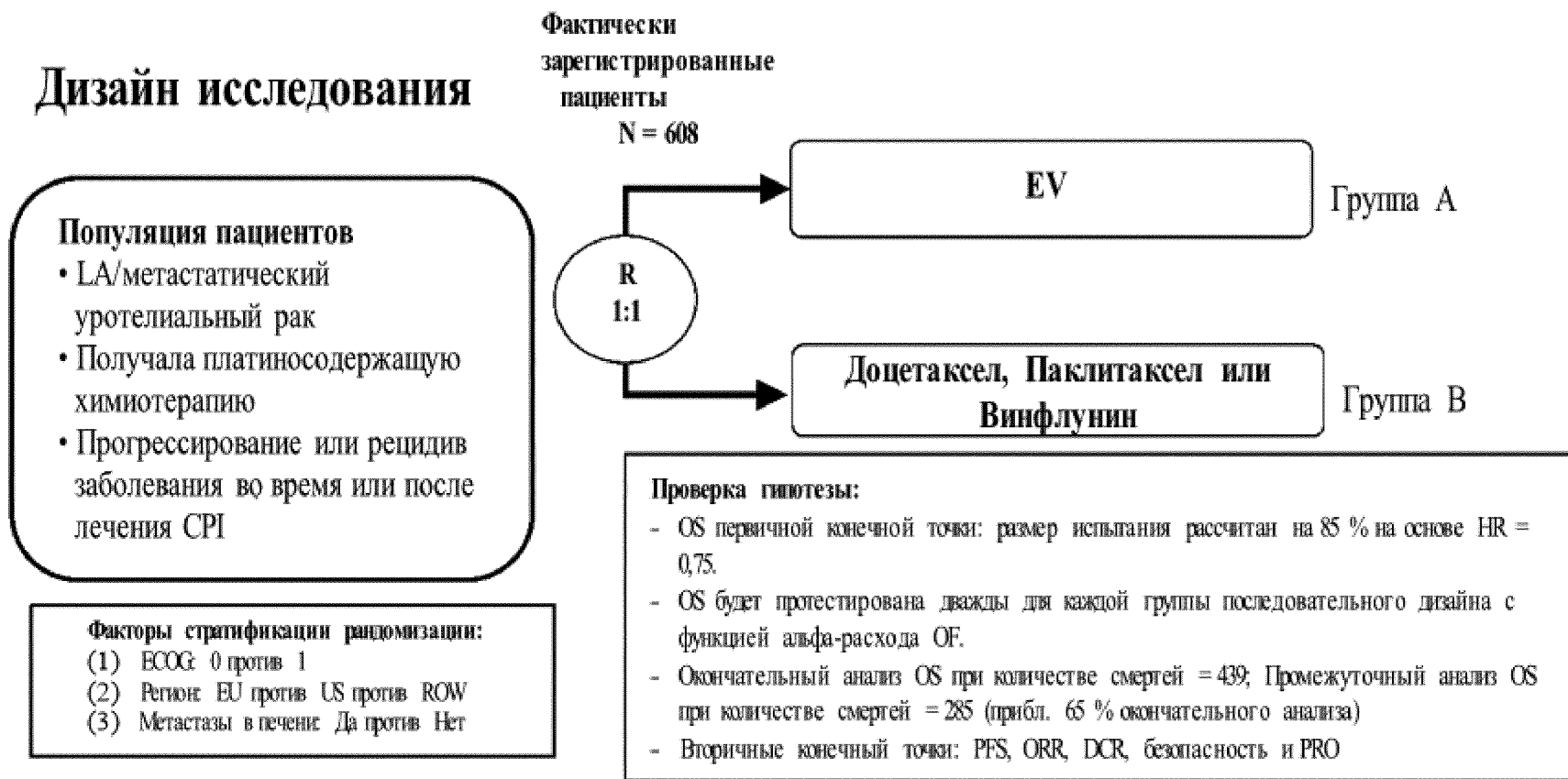
Фиг. 1E: Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:8) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Дважды подчеркнута - лидерная последовательность, подчеркнута - переменная область легкой цепи (SEQ ID NO:23, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 23-й до 130-й аминокислоты SEQ ID NO:8), а подчеркнута пунктирной линией - константная область капша человека.

```

1  MDMRVPAQLLGLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQG
51  ISGWLAWYQQKPKGAPKFLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

```

Дизайн исследования



Фиг. 2А



OS: общая выживаемость; PD: прогрессирующее заболевание; PFS: выживаемость без прогрессирования; PFS1: выживаемость без прогрессирования на исследуемой терапии; PFS2: выживаемость без прогрессирования при последующей терапии

*Визуализации для обеих групп выполнялась на исходном уровне и каждые 56 дней (± 7 дней) с момента введения первой дозы исследуемого лекарственного средства на протяжении всего исследования до рентгенологического прогрессирования заболевания, выбывания из-под наблюдения, отзыва согласия на исследование или начала последующей противораковой терапии. Если субъект прекращает прием исследуемого лекарственного средства до рентгенологического прогрессирования заболевания (т. е. PFS1), субъект должен продолжать проходить визуализирующие исследования (включая визуализацию головного мозга и костей при наличии показаний и сбор результатов измерений опухоли) каждые 56 дней (± 7 дней) в период последующего наблюдения после лечения до тех пор, пока исследователь не задокументирует PFS1 или субъект не начнет другое лечение рака, в зависимости от того, что произойдет раньше. После PFS1 субъекты будут наблюдаться в течение длительного периода наблюдения в соответствии с руководящими принципами учреждения, но не реже, чем каждые 3 месяца, для подтверждения статуса выживания и сбора сведений о последующем противоопухолевом лечении и статусе прогрессирования до тех пор, пока не будет задокументирован PFS2 или субъект не начнет другое лечение рака, в зависимости от того, что произойдет раньше. Телефонного контакта с субъектом достаточно для последующего наблюдения. Дополнительные последующие контакты могут потребоваться по запросу спонсора для целей анализа.

Фиг. 2В

Под каждым заголовком отметьте ОДНУ клетку,
которая лучше всего описывает ваше здоровье
СЕГОДНЯ.

МОБИЛЬНОСТЬ

- у меня нет проблем с ходьбой
- у меня небольшие проблемы с ходьбой
- у меня умеренные проблемы с ходьбой
- у меня серьезные проблемы с ходьбой
- я не могу ходить

УХОД ЗА СОБОЙ

- у меня нет проблем с мытьем или одеванием
- у меня небольшие проблемы с мытьем или одеванием
- у меня умеренные проблемы с мытьем или одеванием
- у меня серьезные проблемы с мытьем или одеванием
- я не могу ни помыться, ни одеться

ОБЫЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ (например, работа, учеба, работа по дому, семья или отдых)

- у меня нет проблем с выполнением моих обычных действий
- у меня небольшие проблемы с выполнением моих обычных действий
- у меня умеренные проблемы с выполнением моих обычных действий
- у меня серьезные проблемы с выполнением моих обычных действий
- я не могу заниматься своими обычными действиями

БОЛЬ / ДИСКОМФОРТ

- у меня нет боли или дискомфорта
- у меня небольшая боль или дискомфорт
- у меня умеренная боль или дискомфорт
- у меня сильная боль или дискомфорт
- у меня слишком сильная боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- я не в тревоге и не в депрессии
- я немного встревожен или в депрессии
- я умеренно встревожен или в депрессии
- я сильно встревожен или в депрессии
- я слишком встревожен или в депрессии

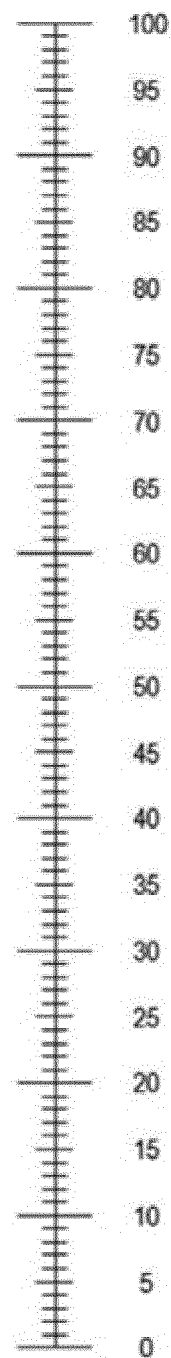
USA (English) © 2009 EuroQoL Group EQ-5D™ является торговой маркой EuroQoL Group

Фиг. 2С

- Мы хотели бы знать, насколько хорошо или плохо ваше состояние здоровья СЕГОДНЯ.
- Эта шкала пронумерована от 0 до 100.
- 100 означает лучшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить.
- 0 означает худшее состояние здоровья, которое вы можете себе представить.
- Отметьте X на шкале, чтобы указать, каково ваше здоровье СЕГОДНЯ.
- Теперь, пожалуйста, напишите число, которое вы отметили на шкалах, в поле ниже.

ВАШЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Лучшее состояние
здоровья, которое вы
можете себе
представить



Худшее
состояние
здоровья, которое
вы можете себе
представить

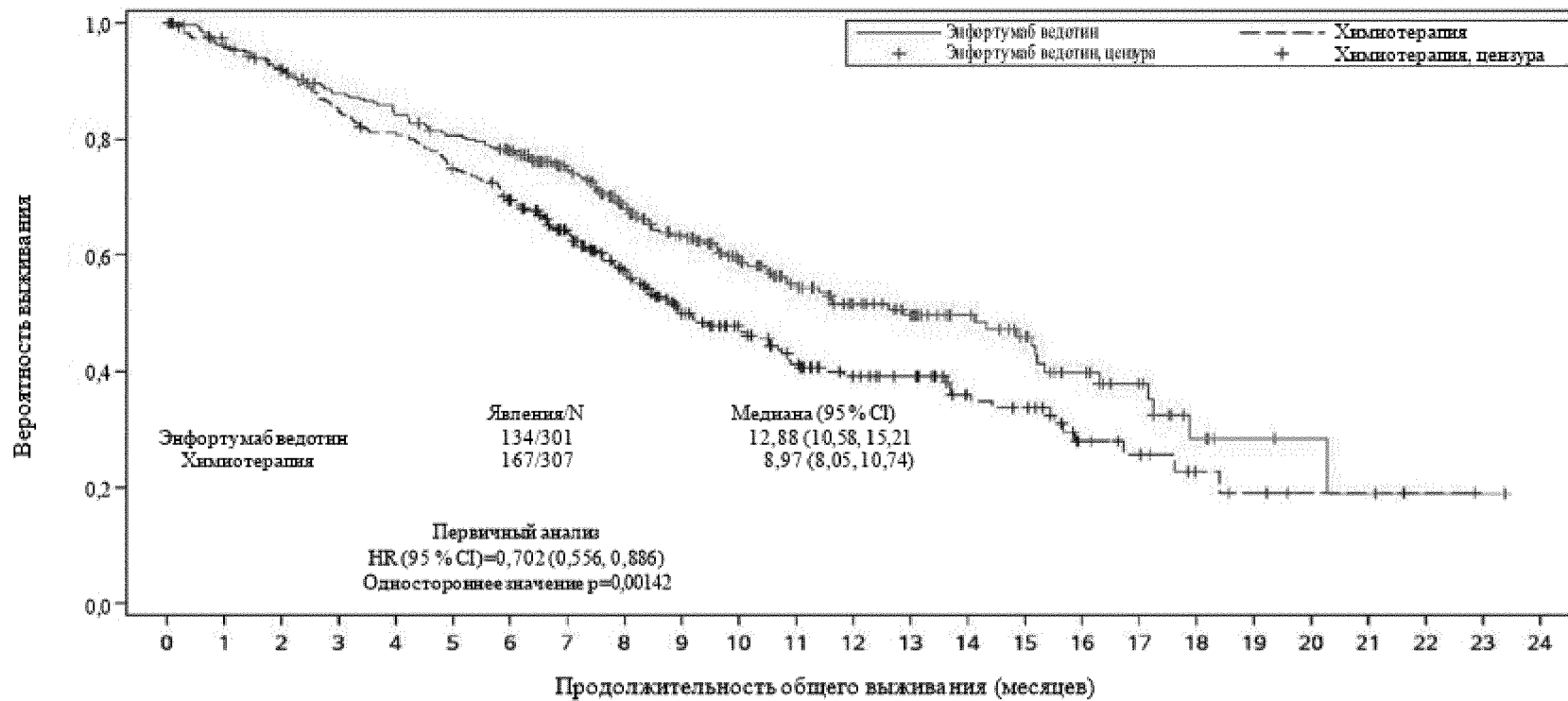
Фиг. 2С (продолжение)

- **Первичная конечная точка анализа:** OS
- **Анализируемые популяции:** Полный набор для анализа (FAS), т. е. все рандомизированные субъекты
- **Сроки анализа:** Крайний срок 15 июля 2020 г., когда прилб 65 % от общего количества запланированных мероприятий (~285).
Граница эффективности корректируется в соответствии с наблюдаемыми явлениями OS (=301#).
- **Метод анализа:** Стратифицированный логранговый тест, HR оценивается по модели пропорциональных рисков Кокса
- **Вторичные конечные точки анализа:** PFS1, ORR и DCR по оценке следователя



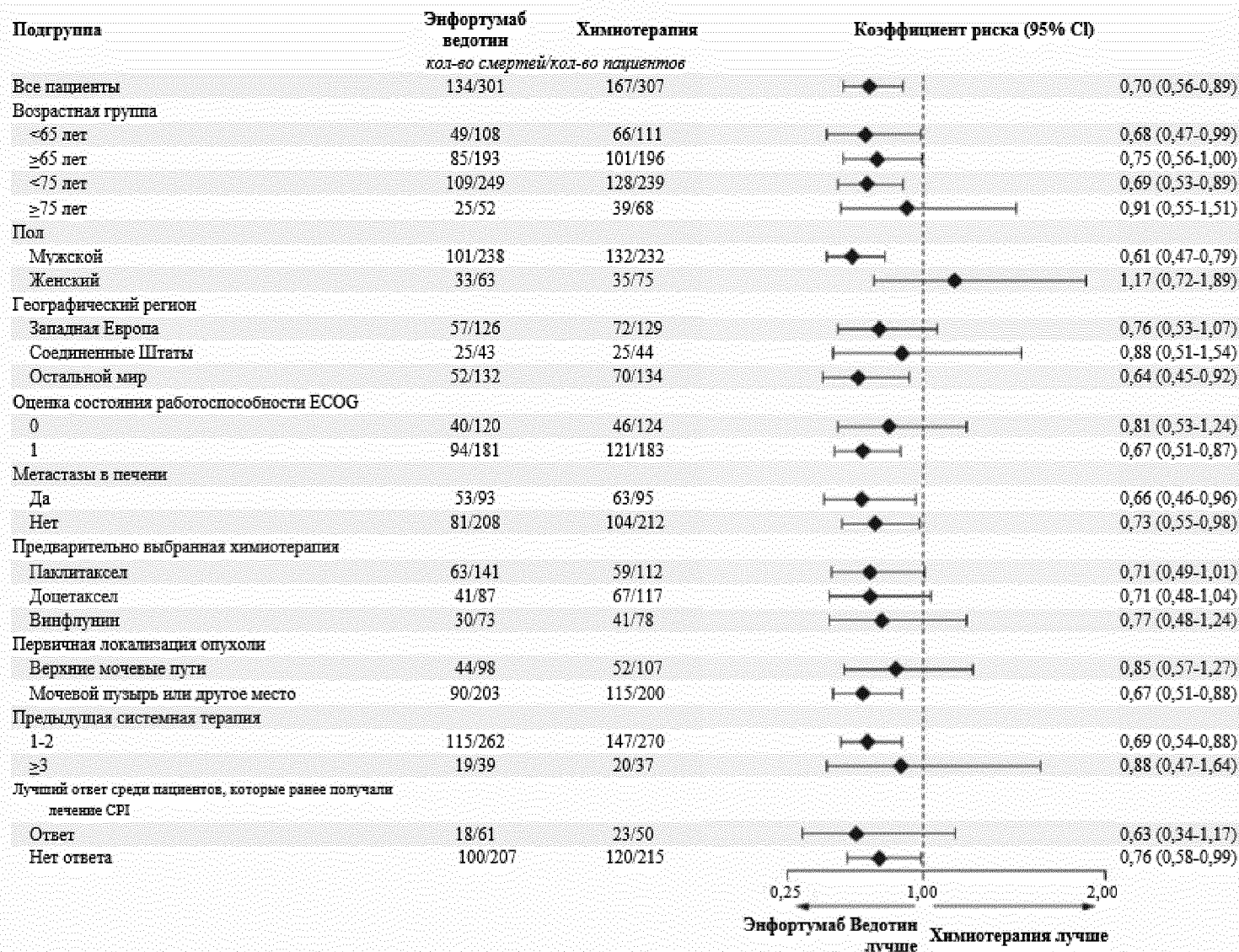
Правило принятия решения о промежуточном анализе основано на результатах анализа OS, IDAC (Axio) выполнит статистический анализ в соответствии с планом промежуточного анализа.

Фиг. 3

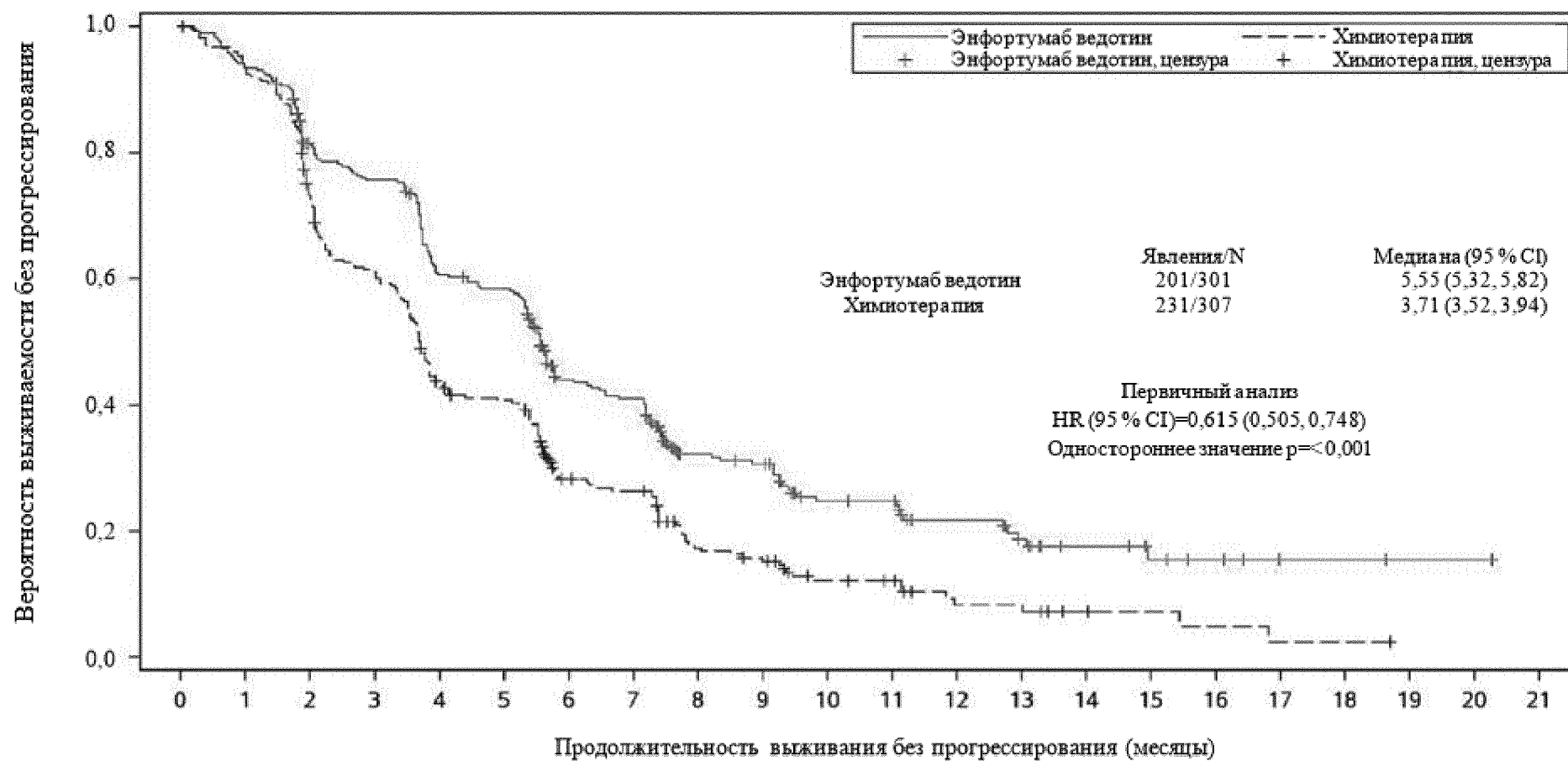


Кол-во в опасности	Продолжительность общего выживания (месяцев)																								
Энфортумаб ведотин	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Химиотерапия	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

Фиг. 4



Фиг. 5



Кол-во в опасности

Энфортумаб ведотин

301 269 224 208 165 158 102 95 60 56 38 36 23 17 11 7 5 2 2 1 1 0

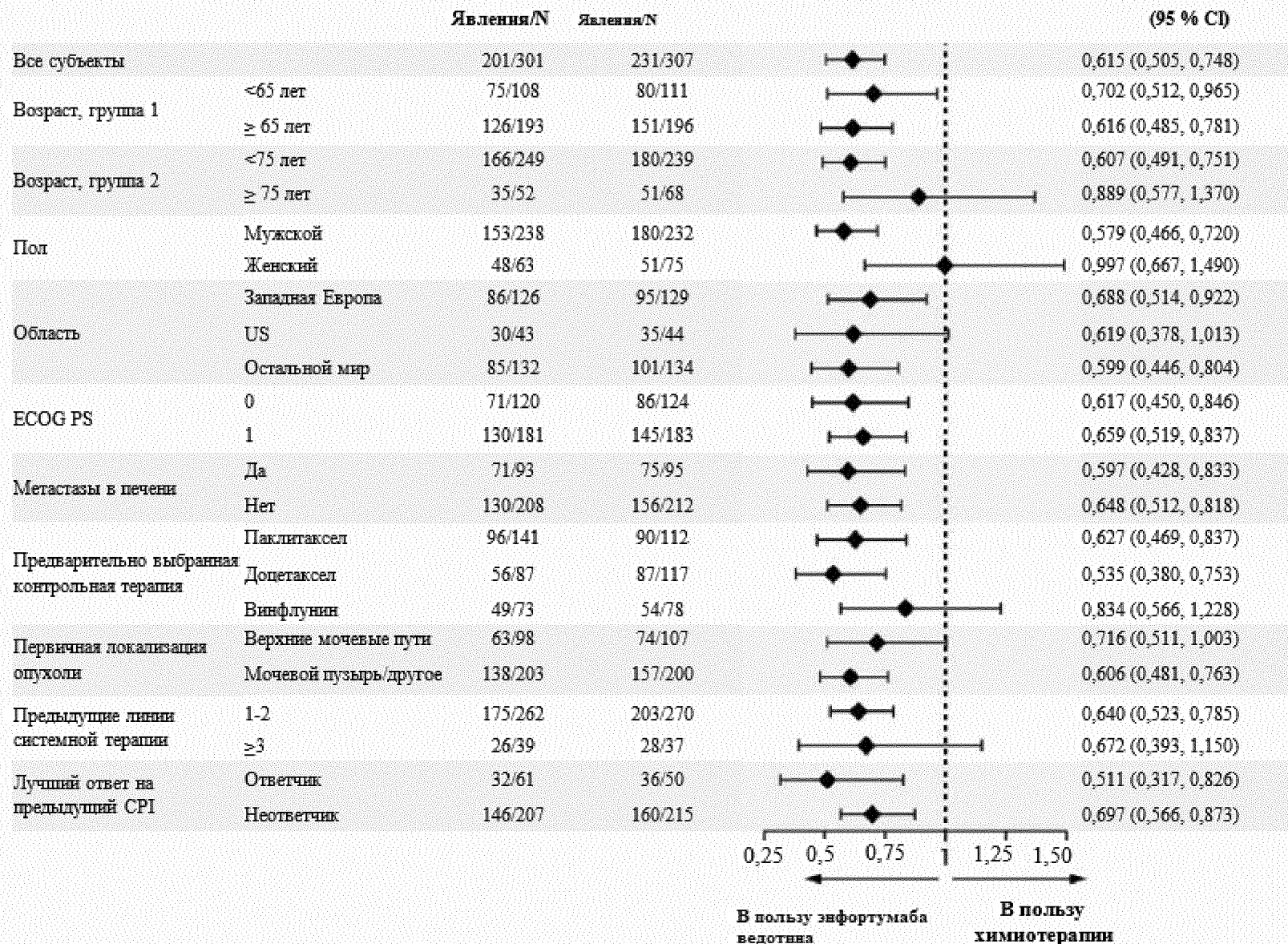
Химиотерапия

307 259 200 166 116 107 62 57 33 29 18 16 8 8 4 3 2 1 1 0 0 0

Фиг. 6

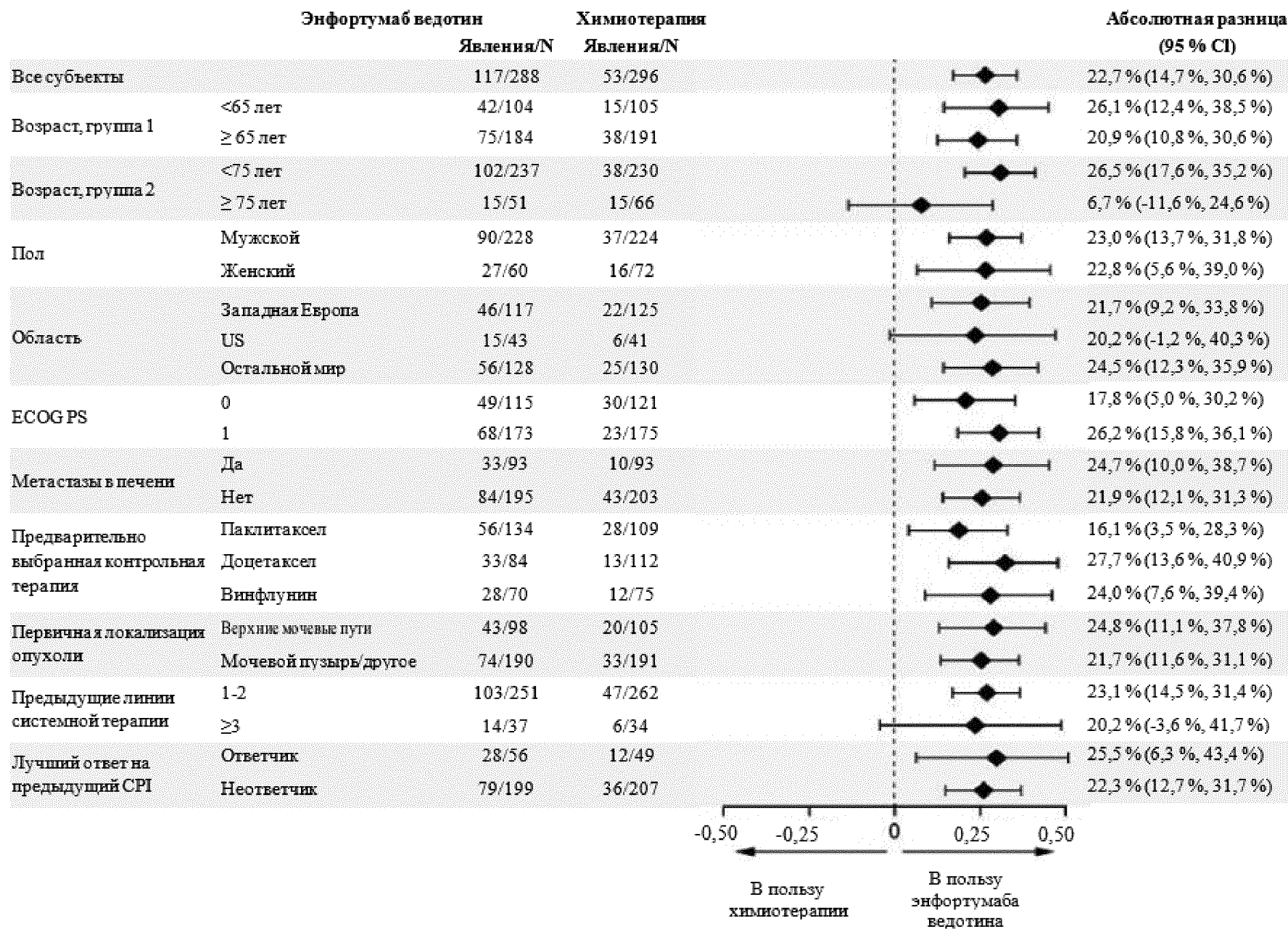
Энфортумаб в сочетании с химиотерапией

отношение рисков

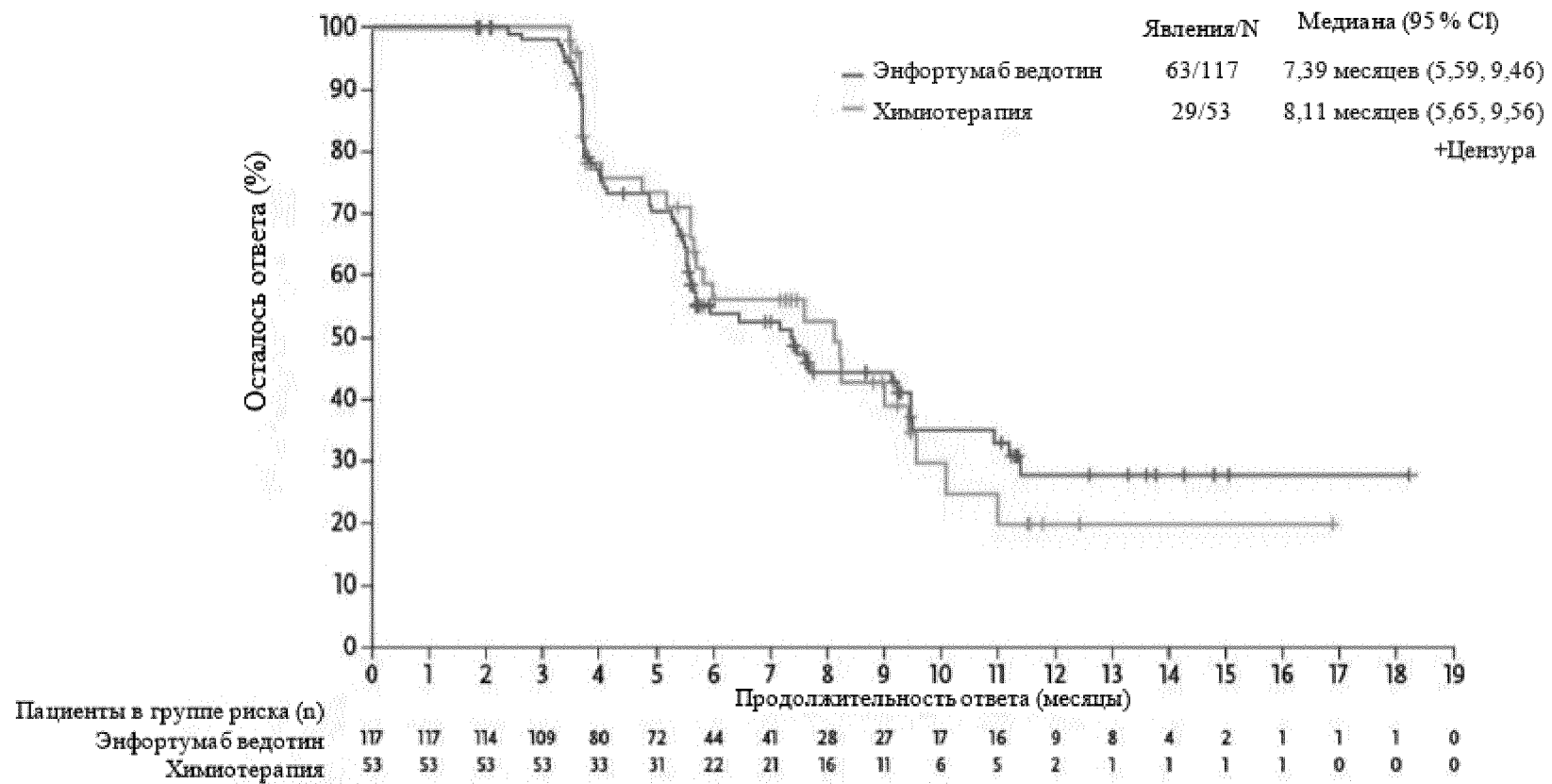


16/28

Фиг. 7



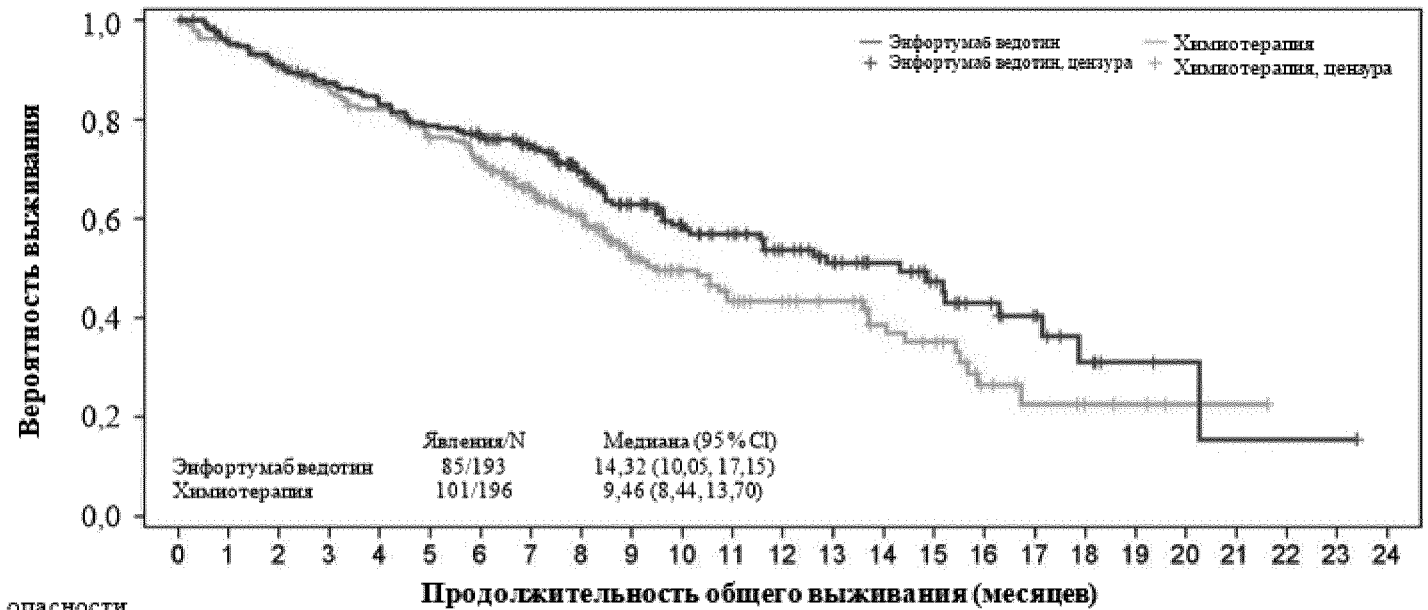
Фиг. 8



Фиг. 9

Фиг. 10А

Возраст ≥ 65 лет



Кол-во в опасности

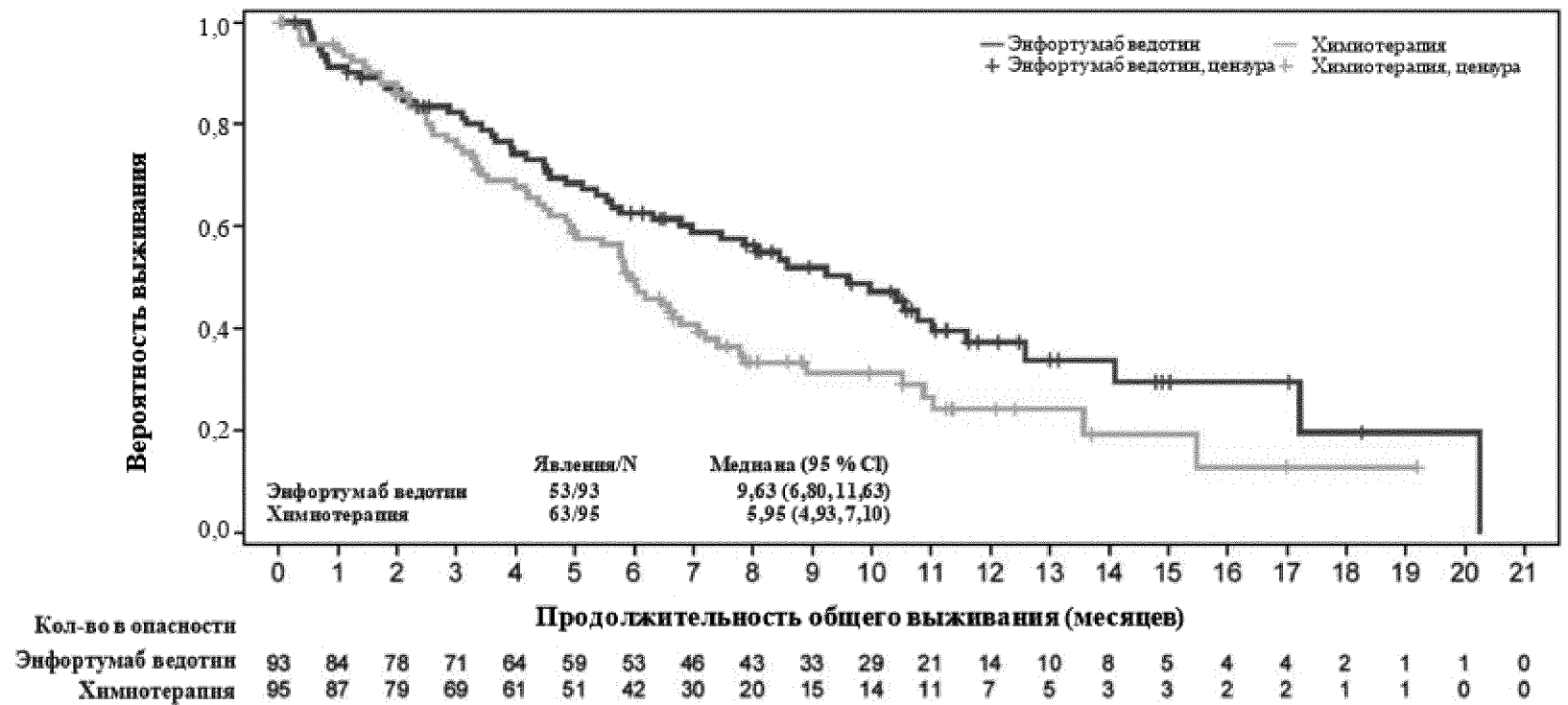
Энфортумаб ведотин

Химиотерапия

193	182	173	163	155	146	139	122	104	82	67	59	46	37	30	23	17	11	6	3	2	1	1	1	0
196	184	175	163	155	143	129	101	84	62	49	41	34	30	23	20	10	6	4	3	1	1	0	0	0

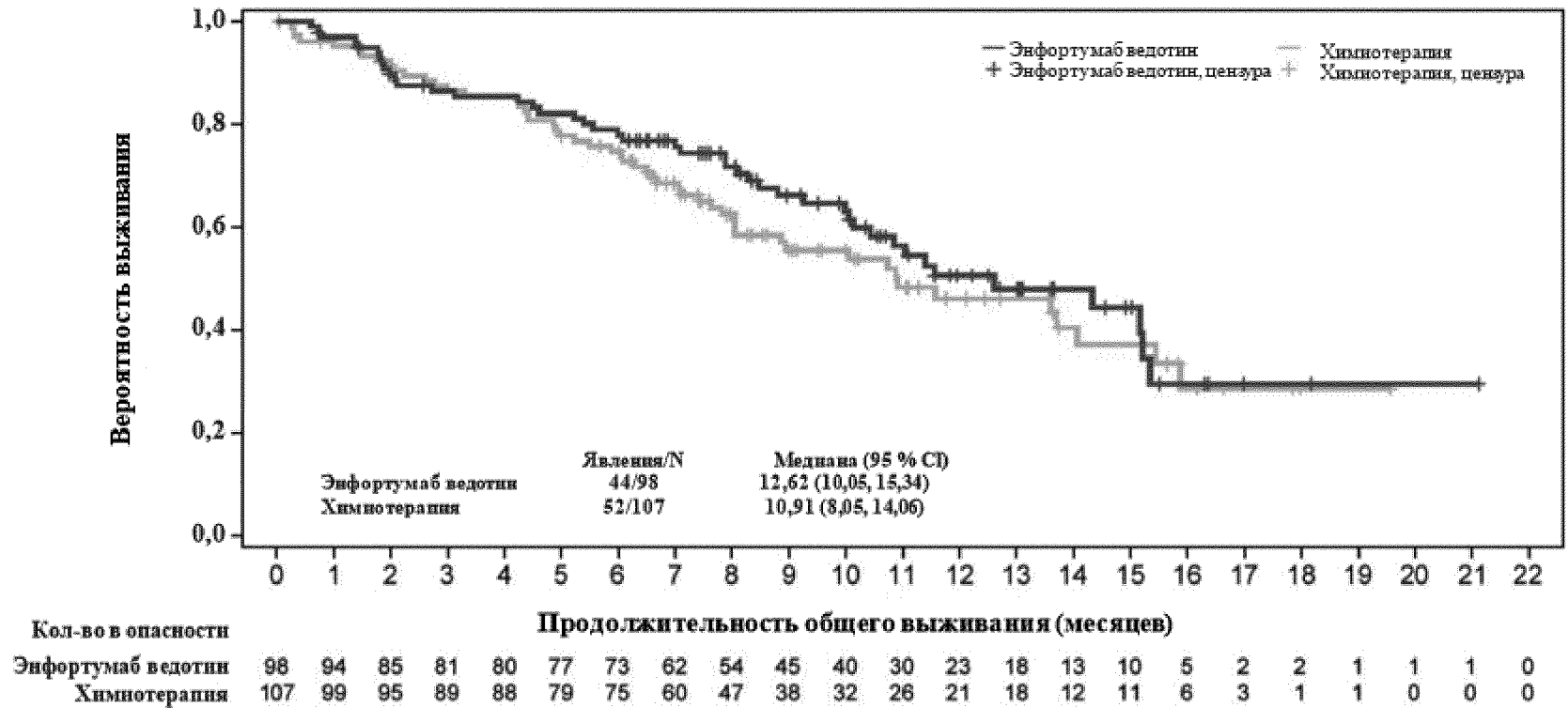
Фиг. 10В

Наличие метастазов в печени



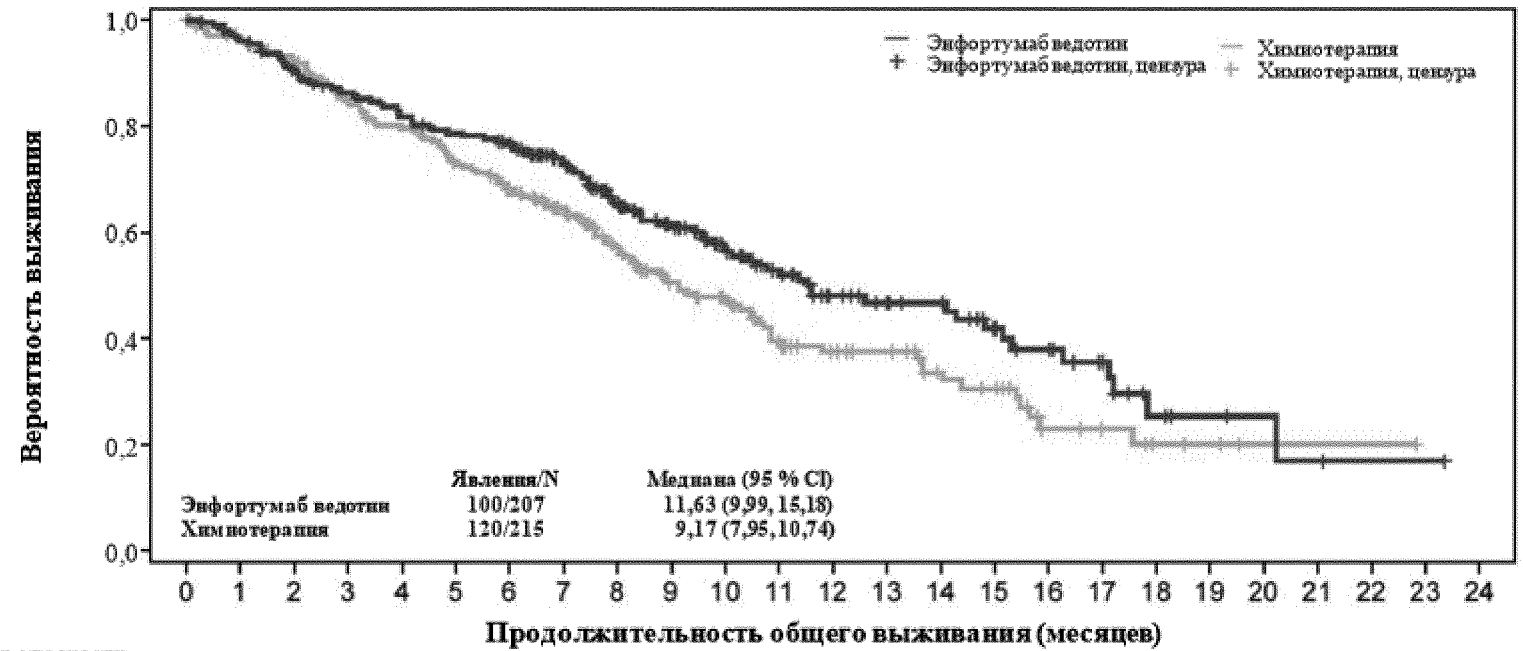
Фиг. 10С

Первичное заболевание верхних мочевых путей



Фиг. 10D

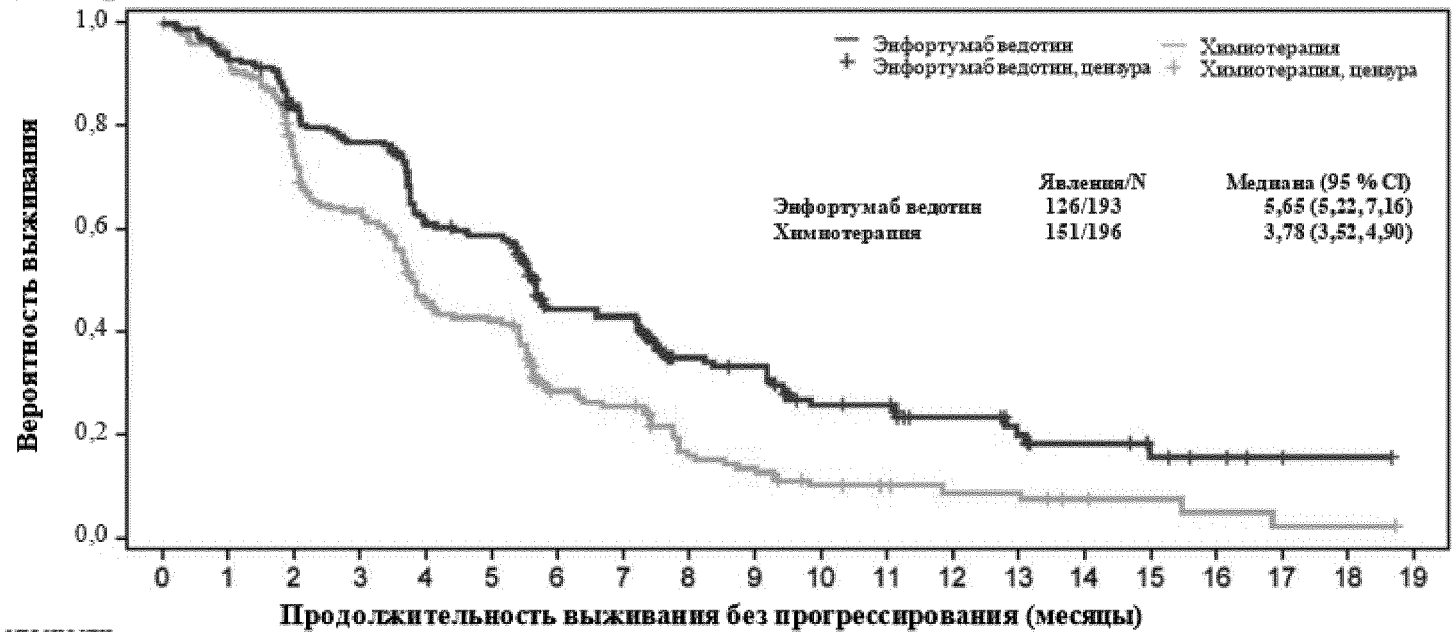
Отсутствие ответа на предыдущий ингибитор PD-1/L1



Кол-во в опасности																									
Эфортумаб ведотин	207	197	183	172	163	156	150	131	108	89	72	59	42	35	32	24	18	13	6	4	3	2	1	1	0
Химиотерапия	215	201	192	174	163	148	134	113	91	72	61	46	37	32	23	20	10	9	5	4	2	2	1	0	0

Фиг. 11А

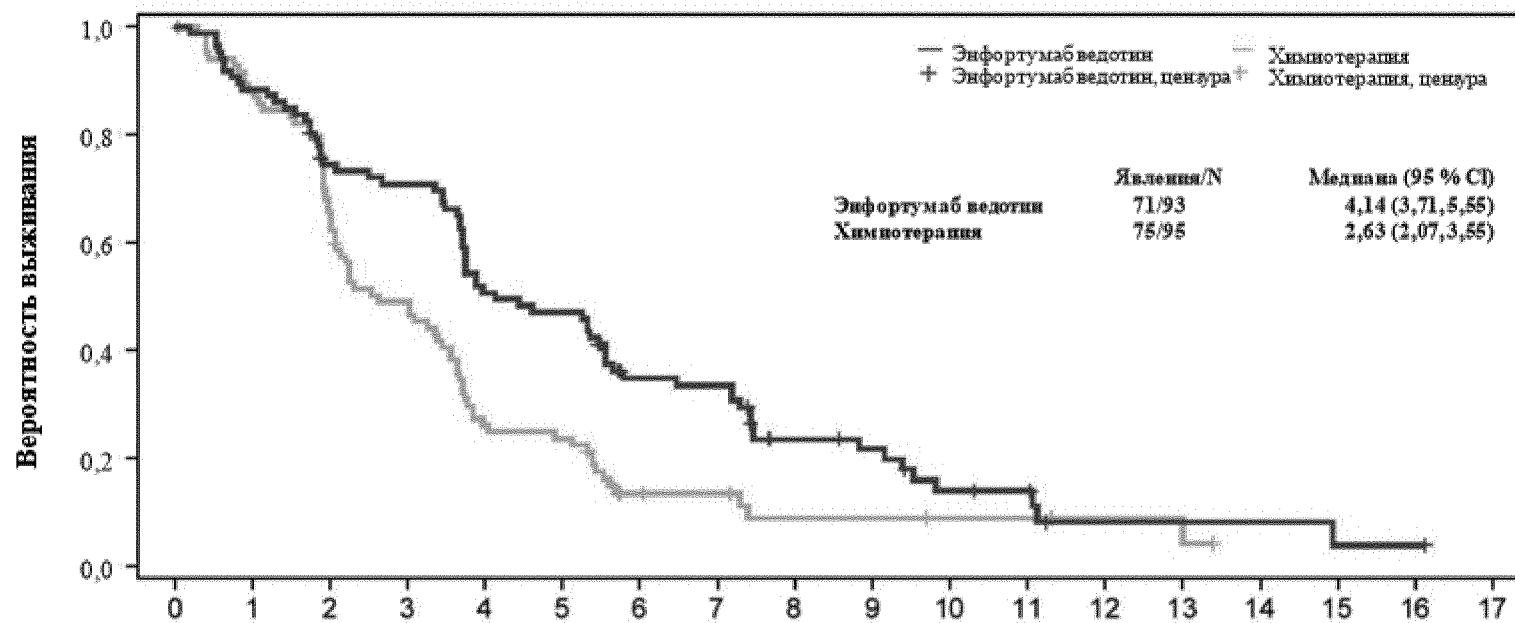
Возраст ≥65 лет



Кол-во в опасности	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Энфортумаб ведотин	193	172	150	137	107	102	65	63	41	38	25	23	16	12	9	6	4	1	1	0
Химиотерапия	196	167	132	112	80	73	39	35	20	17	11	9	7	7	4	3	2	1	1	0

Фиг. 11В

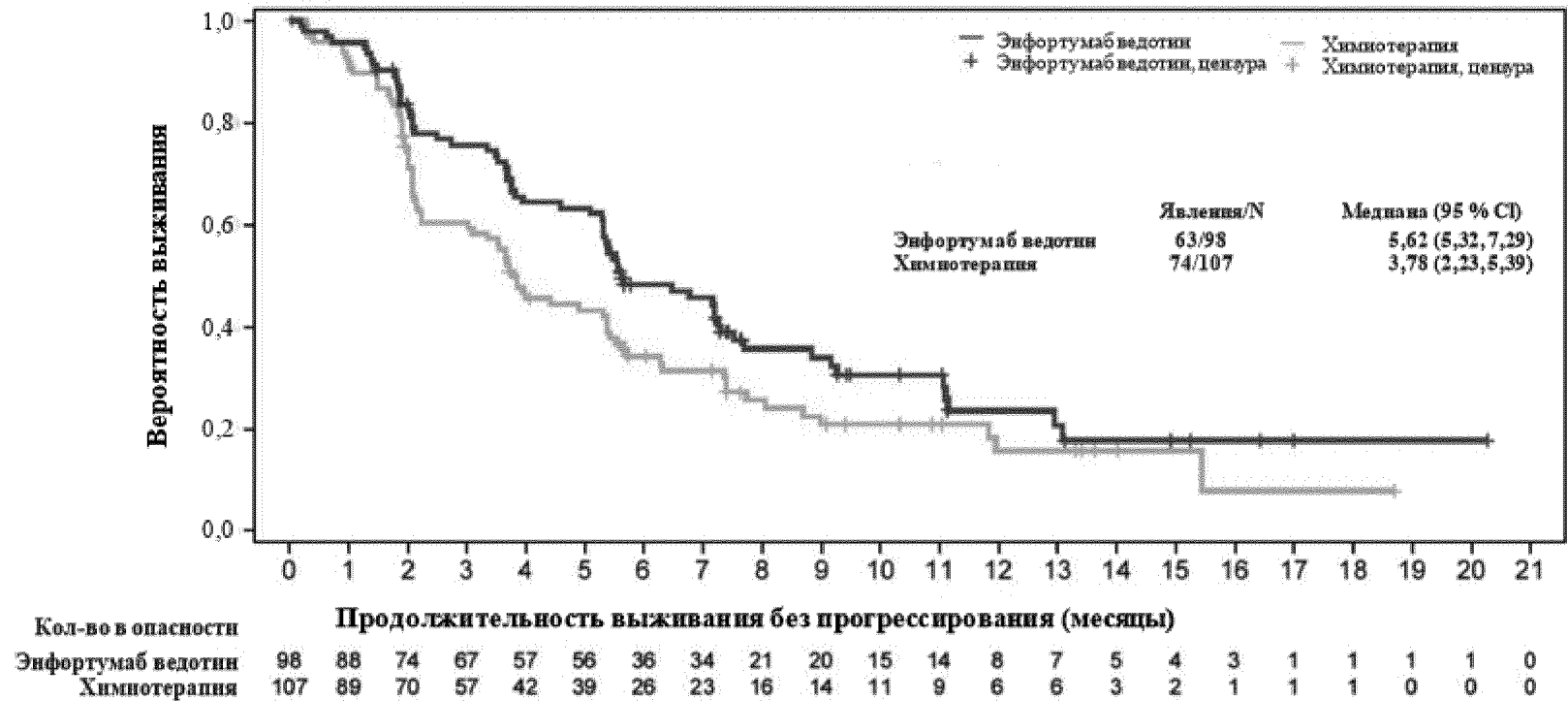
Наличие метастазов в печени



Кол-во в опасности	Продолжительность выживания без прогрессирования (месяцы)																	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Энфортумаб ведотин	93	77	63	60	43	40	26	25	14	12	7	6	2	2	2	1	1	0
Химиотерапия	95	75	56	41	22	20	8	7	4	4	3	3	2	2	0	0	0	0

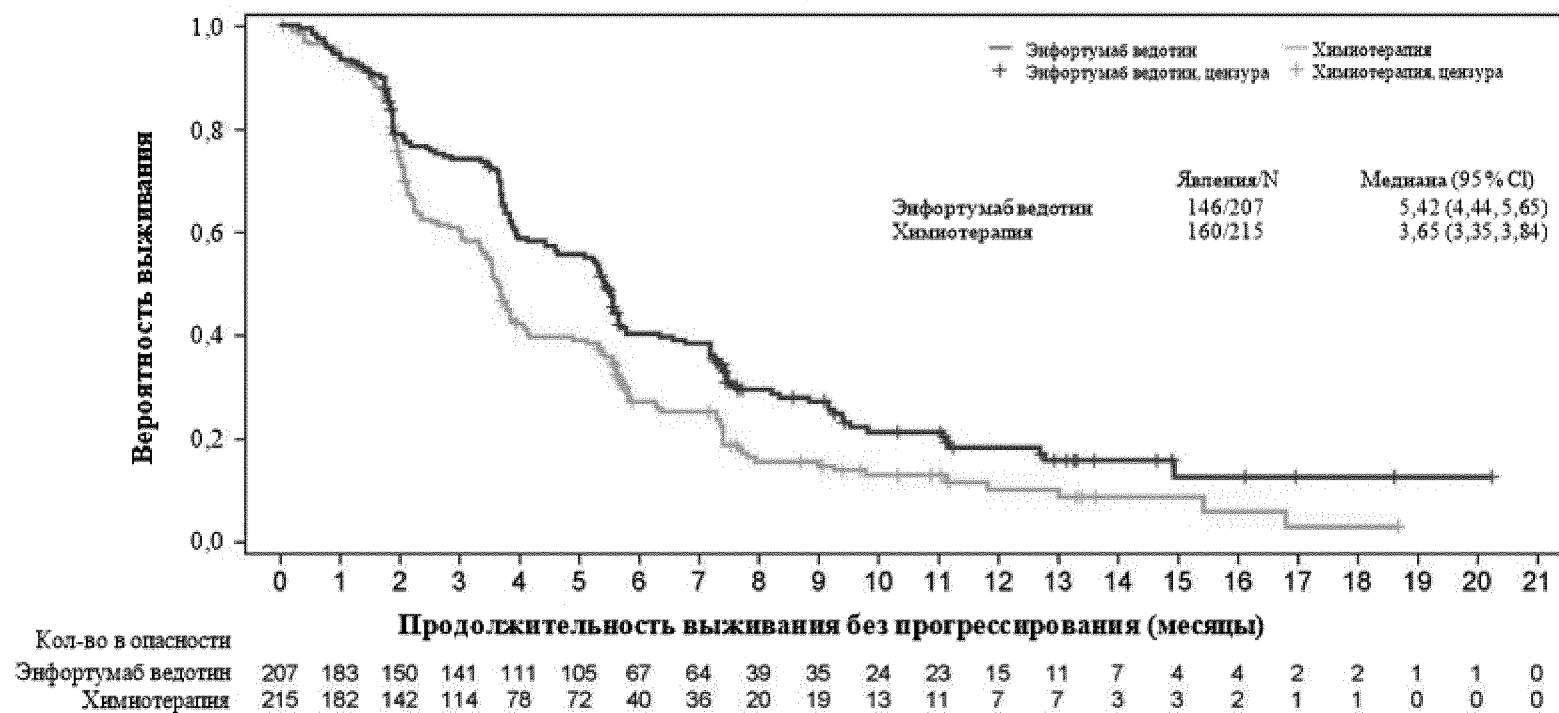
Фиг. 11 С

Первичное заболевание верхних мочевых путей

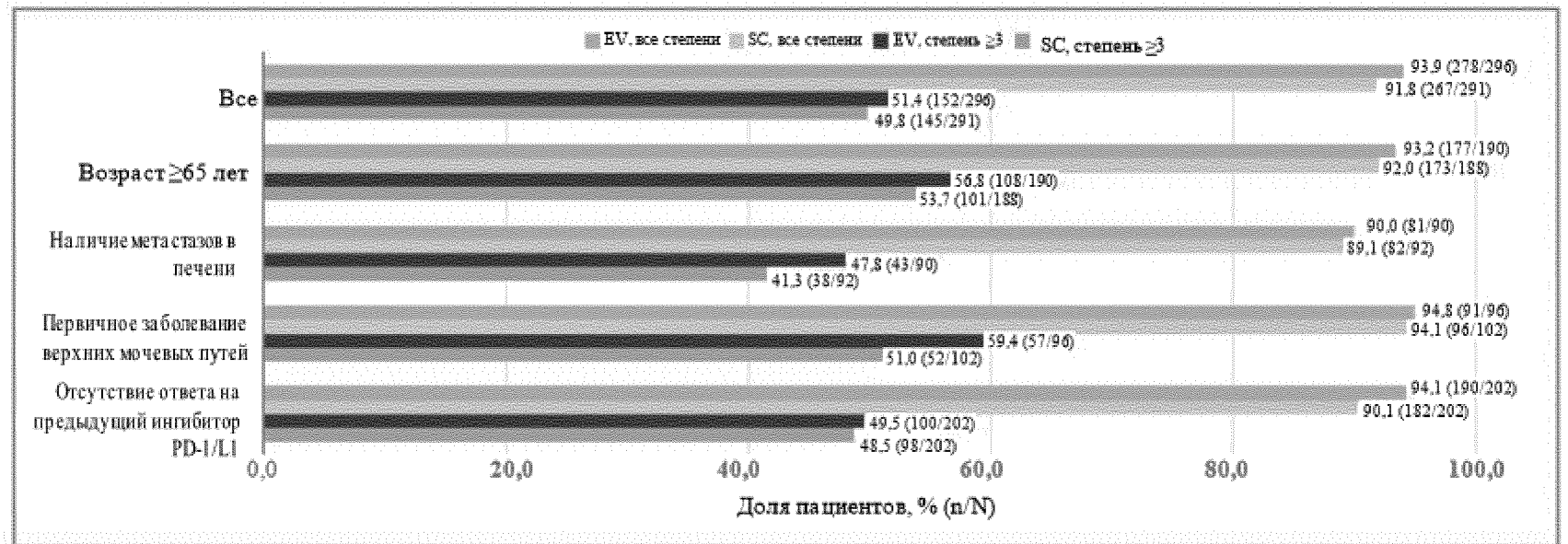


Фиг. 11D

Отсутствие ответа на предыдущий ингибитор PD-1/L1

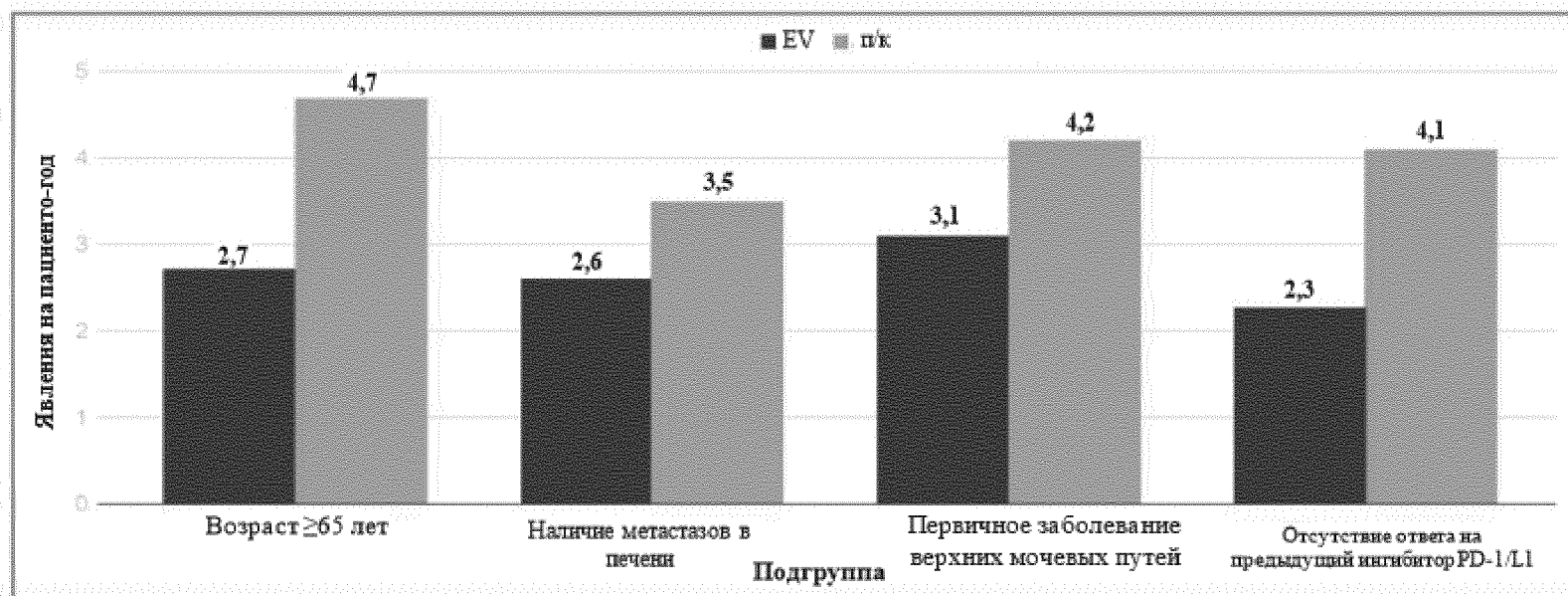


Фиг. 12



Оценивается у всех пациентов, получивших любое количество исследуемого лекарственного средства.
 Аббревиатуры: EV - эфортумаб ведотин; PD-1/L1 - белок запрограммированной гибели клеток-1 или лиганд запрограммированной смерти-1; SC - стандартная химиотерапия.

Фиг. 13



Аббревиатуры: EV - энфортумаб ведотин; PD-1/L1 - белок запрограммированной гибели клеток-1 или лиганда запрограммированной смерти-1; SC - стандартная химиотерапия.