

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046283**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.22

(21) Номер заявки
202091951

(22) Дата подачи заявки
2019.03.20

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 38/07 (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

(31) 62/646,256; 62/753,730

(32) 2018.03.21; 2018.10.31

(33) US

(43) 2021.02.16

(86) PCT/US2019/023218

(87) WO 2019/183253 2019.09.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЕНМАБ А/С (DK)

(56) WO-A1-2017042352

MOORE, et al. Safety and Activity of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), a Folate Receptor Alpha-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: A Phase I Expansion Study. *J Clin Oncol.* 1 April 2017, Vol 35, No 10, pp 1112-1118; Abstract, pg 1117, col 1 to col 2

(72) Изобретатель:
**Рангвала Решма Абдулла (US),
Брейж Эстер С.У., Верплоеген Сандра
(NL), Абидоие Ойевале О., Никачио
Леонардо Вияна (US)**

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В., Джермакян
Р.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к средству на основе платины (например, карбоплатину) в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF) (например, тизотумаб-ведотин), и их применению в способах лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки. Изобретение также относится к композициям и наборам, содержащим средство на основе платины (например, карбоплатин) и конъюгат антитела с лекарственным средством, который связывается с TF (например, тизотумаб-ведотин), для применения при лечении рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки.

B1

046283

046283

B1

Описание

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США №62/646256, поданной 21 марта 2018 г., и предварительной заявкой США № 62/753,730, поданной 31 октября 2018 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Представление перечня последовательностей в текстовом файле ASCII

Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII полностью включено в настоящий документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) Перечня последовательностей (имя файла: 761682000640SEQLIST.TXT, дата записи: 7 марта 2019 г., размер: 6 КБ)

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки, с помощью комбинации средства на основе платины и конъюгата антитела к тканевому фактору (анти-TF) с лекарственным средством.

Уровень техники настоящего изобретения

Тканевый фактор (TF), также называемый тромбопластином, фактором III или CD142, представляет собой белок, присутствующий в субэндотелиальной ткани, тромбоцитах и лейкоцитах, необходимый для инициирования образования тромбина из зимогенного протромбина. Образование тромбина в конечном итоге приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскад свертывания крови, и он действует как высокоаффинный рецептор для фактора свертывания крови VIIa (FVIIa), сериновой протеазы. Полученный комплекс обеспечивает каталитическое событие, которое отвечает за иницирование каскадов протеаз свертывания путем специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих протеазных каскадов, которые циркулируют как нефункциональные предшественники, TF представляет собой мощный инициатор, который является полностью функциональным, когда экспрессируется на поверхности клеток.

TF представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора VIIa сериновой протеазы (FVIIa). Связывание FVIIa с TF запускает процессы передачи сигналов внутри клетки, причем указанная функция передачи сигналов играет роль в ангиогенезе. В то время как ангиогенез является нормальным процессом роста и развития, а также заживления ран, он также является фундаментальной стадией перехода опухоли из состояния покоя в злокачественное состояние. Когда раковые клетки приобретают способность продуцировать белки, которые участвуют в ангиогенезе (т.е. ангиогенные факторы роста), эти белки высвобождаются опухолью в близлежащие ткани, тем самым стимулируя прорастание новых кровеносных сосудов из существующих здоровых кровеносных сосудов к опухоли и внутрь нее. Как только в опухоль попадают новые кровеносные сосуды, опухоль может быстро увеличиваться в размерах и проникать в близлежащие ткани и органы. Через новые кровеносные сосуды раковые клетки могут проникать в кровотоки и оседать в других органах, образуя новые опухоли, также известные как метастазы.

Экспрессия TF наблюдается при многих типах рака, включая в себя рак шейки матки, она ассоциирована с более агрессивным заболеванием. Более того, TF человека также существует в растворимой, альтернативно сплайсированной форме, asHTF. Было обнаружено, что asHTF способствует росту опухоли (Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21).

Средства на основе платины представляют собой алкилирующие средства, которые ковалентно связываются с ДНК и перекрестно связывают цепи ДНК, что приводит к ингибированию синтеза и функции ДНК, а также к ингибированию транскрипции. Карбоплатин в качестве единственного средства применялся как вариант первой линии при рецидивирующих или метастатических заболеваниях в течение нескольких десятилетий. В испытании фазы 2 монотерапии карбоплатином для лечения рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы шейки матки частота общего ответа составила 15% (6/41) с основными токсическими эффектами, включая в себя тошноту и рвоту (48%), анемию (47%), лейкопению (38%) и тромбоцитопению (22%) (Weiss et al., 1990, Gynecol. Oncol. 39, 332-336). Добавление паклитаксела оценивали в испытании фазы 3 цисплатина с паклитакселом или без него, которое продемонстрировало значительное улучшение PFS (выживаемость без прогрессирования заболевания) у субъектов со стадией IVB, рецидивирующей или персистирующей плоскоклеточной карциномой шейки матки; кроме того, частота ответа была значительно выше при комбинированном режиме. Объективные ответы (OR) наблюдались у 19% (6% полных ответов +13% частичных ответов) субъектов, получавших цисплатин, по сравнению с 36% (15% полных +21% частичных), получавших карбоплатин + паклитаксел ($P = ,002$). Медианная PFS составила 2,8 и 4,8 месяца соответственно для цисплатина по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел ($P < ,001$). На момент сбора данных не было разницы в медианной выживаемости (8,8 мес. по сравнению с 9,7 мес.) (Moore et al, 2004). Несмотря на прирост эффективности, наблюдаемый при использовании цисплатина, профиль токсичности для этого средства хуже, чем для карбоплатина. Взаимозаменяемость этих двух средств оценивали в нескольких испытаниях, включая в себя испытание фазы 3, JCOG050. Это испытание продемонстрировало аналогичную эффективность комбинации цисплатина и паклитаксела по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел (медианная OS 18,3 мес. по сравнению с 17,5 мес, соответственно; HR 0,994 (90% CI, 0,79-1,25; $P = ,032$), и

считается вариантом стандартного лечения для пациентов со стадией IVB, рецидивирующей или персистирующей карциномой шейки матки (Kitagawa et al., 2015, J. Clin. Oncol. 33, 2129-2135).

Рак мочевого пузыря представляет собой опасное для жизни и прогрессирующее заболевание, которое обычно начинается в оболочке эпителиальной выстилки (т.е. уротелии) мочевого пузыря. Инвазивный рак мочевого пузыря может распространяться на лимфатические узлы, другие органы малого таза (вызывая проблемы с функцией почек и кишечника) или другие органы тела, такие как печень и легкие. Стандартными методами лечения рака мочевого пузыря являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и биологическая терапия. Рак мочевого пузыря является пятым по распространенности диагнозом рака в США. Поскольку пациенты имеют высокий риск рецидива и прогрессирования, рак мочевого пузыря является наиболее дорогостоящим из всех видов рака для лечения в расчете на одного пациента в течение всей жизни. Несмотря на заболеваемость и распространенность, исследования рака мочевого пузыря крайне недофинансируются, что приводит к незначительному прогрессу в улучшении лечения рака мочевого пузыря.

Рак шейки матки представляет собой серьезную медицинскую проблему во всем мире с заболеваемостью, составляющей по оценкам более 500000 новых случаев и 250000 смертей ежегодно. См. Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743. В Европейском союзе ежегодно регистрируют приблизительно 34000 новых случаев рака шейки матки и 13000 смертей. См. Hillemanns et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:501-506. Основными типами рака шейки матки являются плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. Длительные инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов, вызывают большинство случаев рака шейки матки. Стандартной терапией первой линии рака шейки матки являлась терапия на основе платины и терапия на основе таксанов. Бевацизумаб, антитело к VEGF, было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для использования в комбинации с химиотерапией для лечения рака шейки матки, что улучшило общую выживаемость в клинических испытаниях. Лечение первой линии (1L) для распространенного рака шейки матки состоит из бевацизумаба в комбинации с паклитакселом вместе со средством на основе платины (например, цисплатин или карбоплатин) или паклитаксел вместе с топотеканом. Несмотря на 48% частоту объективного ответа (ORR) и среднюю общую выживаемость (OS), составляющую приблизительно 18 месяцев, к сожалению, почти у всех пациентов наблюдается рецидив после этого курса лечения 1L. См. Tewari et al, 2014, N Engl J Med., 370:734-743. Для лечения второй линии (2L) нет одобренной терапии, и пациентов часто лечат с использованием одного средства, включая в себя без ограничения: пеметрексед, топотекан, доцетаксел, наб-паклитаксел, винорелбин и в некоторых случаях бевацизумаб. Мета-анализ лечения одним средством демонстрирует умеренную частоту ответа, составляющую всего 10,9% (т.е. 60 отвечающих на терапию из 552 пациентов), и среднюю общую выживаемость (OS), составляющую приблизительно 7 месяцев. См., например, Burotto et al, 2015, Oncologist 20:725-726; Candelaria et al., 2009, Int. J. Gynecol. Cancer. 19:1632-1637; Coronel et al, 2009, Med. Oncol. 26:210-214; Fiorica et al., 2009, Gynecol. Oncol. 115:285-289; Garcia et al., 2007, Am. J. Clin. Oncol. 30:428-431; Goncalves et al., 2008, Gynecol. Oncol. 108:42-46; Homesley et al., 2008, Int. J. Clin. Oncol. 13:62-65; McLachlan et al., 2017, Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 29:153-160; Miller et al, 2008, Gynecol. Oncol. 110:65-70; Monk et al., 2009, J. Clin. Oncol. 27:1069-1074; Muggia et al, 2004, Gynecol. Oncol. 92:639-643; Rose et al, 2006, Gynecol. Oncol. 102:210-213; Santin et al, 2011, Gynecol. Oncol. 122:495-500; Schilder et al, 2005, Gynecol. Oncol. 96:103-107; и Torfs et al, 2012, Em. J. Cancer. 48:1332-1340. Относительная пятилетняя выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует о высокой потребности в улучшенной терапии рака шейки матки.

Остается неудовлетворенной потребность в комбинированных видах терапии с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью для лечения рака, в частности, для лечения рака мочевого пузыря и рака шейки матки. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, предлагая способы лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки, с помощью комбинации средства на основе платины и конъюгата антитела к тканевому фактору (анти-TF) с лекарственным средством.

Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, включая в себя заявки на выдачу патентов, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы было указано, что каждая отдельная ссылка специально и индивидуально включена посредством ссылки.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем документе предусмотрен способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту средства на основе платины и конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляю-

шей 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около AUC=5. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC=5. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект не является кандидатом на радикальное лечение. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ). Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи,

причем переменная область тяжелой цепи содержит следующее:

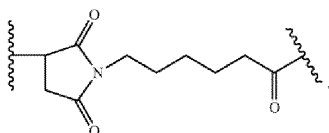
- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и переменную область

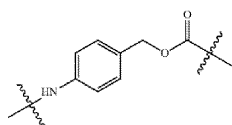
легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:

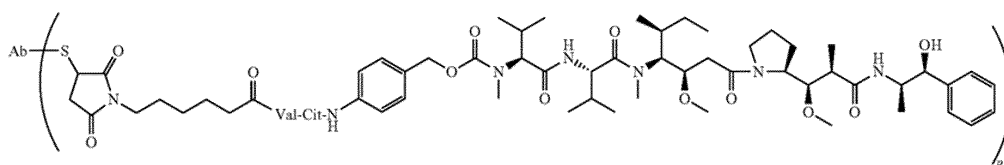


б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения для средства на основе платины является внутривенным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят последовательно. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят одновременно. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления один или более терапевтических эффектов у субъекта

улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой сма-

зываются глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект представляет собой человека. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

Кроме того, в настоящем документе предусмотрен набор, содержащий следующее:

- (a) дозировка в диапазоне от около AUC=4 до около AUC=6 средства на основе платины;
- (b) дозировка в диапазоне от около 1,5 мг/кг до около 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и
- (c) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антитела с лекарственным средством согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1А-Е представляют собой серию графиков, на которых показана противоопухолевая активность комбинации тизотумаб-ведотина и цисплатина на модели ксенотрансплантата рака шейки матки у мышей. А) Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (незакрашенный черный кружок), 4 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (закрашенный черный кружок), 4 мг/кг цисплатина (незакрашенный черный квадрат), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (закрашенный черный квадрат) или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (незакрашенный черный треугольник). Черная перевернутая стрелка указывает день приема дозы тизотумаб-ведотина. Черный закрашенный перевернутый треугольник указывает день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают стандартную ошибку среднего. * указывает $p < 0,05$ лечения с помощью тизотумаб-ведотина + цисплатин по сравнению с лечением одним средством. В) Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (незакрашенный черный кружок), 4 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (закрашенный черный кружок), 4 мг/кг цисплатина (незакрашенный черный квадрат), 4 мг/кг тизотумаб-ведотина (закрашенный черный квадрат) или 4 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (незакрашенный черный треугольник). Черная перевернутая стрелка указывает день приема дозы тизотумаб-ведотина. Черный перевернутый треугольник обозначает день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают стандартную ошибку среднего. * указывает $p < 0,05$ лечения с помощью тизотумаб-ведотина + цисплатин по сравнению с лечением одним средством. С) Средний размер опухоли у мышей на 38 день после лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (группа 01), 4 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (группа 02), 4 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 03), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 04), 1 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 05), 0,5 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 06), 4 мг/кг цисплатина (группа 07), 4 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (группа 08), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (группа 09), 1 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (группа 10) или 0,5 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином 4 мг/кг (группа 11). D) Процент выживаемости без опухоли при пороговом размере опухоли 1000 мм³ у мышей, получавших 4 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (группа 02), только 4 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 03), 4 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (группа 08) или только 4 мг/кг цисплатина (группа 07). E) Процент выживаемости без опухоли с пороговым размером опухоли 1000 мм³ у мышей, получавших 4 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (группа 02), только 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (группа 04), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 4 мг/кг цисплатина (группа 09) или только 4 мг/кг цисплатина (группа 07).

Фиг. 2А-Д представляет собой график, на котором показана противоопухолевая активность комбинации тизотумаб-ведотина и цисплатина на модели рака мочевого пузыря у мышей. А) Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью контрольного IgG1-ММАЕ (закрашенный черный кружок), цисплатина (незакрашенный черный квадрат), тизотумаб-ведотина (закрашенный черный квадрат) или тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином (незакрашенный черный треугольник). Черная перевернутая стрелка указывает день приема дозы тизотумаб-ведотина. Черный закрашенный перевернутый треугольник указывает день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают стандартную ошибку среднего. В) Средний размер опухоли у мышей на 25 день после лечения с помощью контроля IgG1-ММАЕ, тизотумаб-ведотина, цисплатина или тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином. С) Средний размер опухоли у мышей на 32 день после лечения с помощью тизотумаб-ведотина или тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином. D) Про-

цент выживаемости без опухоли при пороговом размере опухоли 500 мм³ у мышей, получавших контроль IgG1-ММАЕ, только тизотумаб-ведотин, только цисплатин, тизотумаб-ведотин в комбинации с цисплатином.

Фиг. 3А-С представляет собой график, на котором показана противоопухолевая активность комбинации тизотумаб-ведотина и карбоплатина на модели рака шейки матки у мышей. А) Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью 2 мг/кг контроля IgG1 (незакрашенный кружок), 2 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (закрашенный кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (закрашенный квадрат), 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный квадрат), 80 мг/кг карбоплатина (незакрашенный ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный треугольник) или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 80 мг/кг карбоплатина (закрашенный треугольник). Стрелки указывают день лечения. Опухолевую нагрузку оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают стандартную ошибку среднего. В) Средний размер опухоли у мышей на 20-й день после лечения с помощью 2 мг/кг контроля IgG1 (незакрашенный кружок), 2 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (закрашенный кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (закрашенный квадрат), 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный квадрат), 80 мг/кг карбоплатина (незакрашенный ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный треугольник) или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 80 мг/кг карбоплатина (закрашенный треугольник). С) Процент выживаемости без прогрессирования заболевания с пороговым значением размера опухоли 750 мм³ у мышей, получавших 2 мг/кг контроля IgG1 (незакрашенный кружок), 2 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (закрашенный кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (закрашенный квадрат), 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный квадрат), 80 мг/кг карбоплатина (незакрашенный ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатина (незакрашенный треугольник) или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 80 мг/кг карбоплатина (закрашенный треугольник).

Фиг. 4А-В представляет собой график, на котором показана противоопухолевая активность комбинации тизотумаб-ведотина и цисплатина на модели ксенотрансплантата рака шейки матки у мышей. А) Средний объем опухоли у мышей после лечения с помощью 2 мг/кг контроля IgG1 (светло-серый кружок), 2 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ (серый квадрат), 2 мг/кг тизотумаб-ведотина (светло-серый треугольник), 40 мг/кг карбоплатина (темно-серый треугольник) или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатина (черный кружок). Стрелки указывают день лечения. Опухолевую нагрузку оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают стандартную ошибку среднего. В) Процент выживаемости без прогрессирования при пороговом размере опухоли 1000 мм³ у мышей, получавших 2 мг/кг контроля IgG1, 2 мг/кг контроля IgG1-ММАЕ, 2 мг/кг тизотумаб-ведотина, 40 мг/кг карбоплатина или 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатина.

Подробное описание настоящего изобретения I.

Определения

Для того, чтобы настоящее раскрытие можно было легче понять, сначала даны определения некоторых терминов. Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приведены в настоящей заявке.

Используемый в настоящем документе термин "и/или" следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в настоящем документе во фразе, такой как "А и/или В", включает в себя "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогичным образом, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: 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 (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Подразумевается, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, включают в себя "содержащий", "состоящий" и "состоящий по существу из" аспектов и вариантов осуществления.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2 изд., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3 изд., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставляют специалистам общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

Единицы, префиксы и символы обозначены в их принятой согласно Systeme International de Unites (SI) форме. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Заголовки, представленные в настоящем документе, не являются ограничениями различных аспектов настоящего раскрытия, которое может быть получено посредством ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на настоящее описание в целом.

Термины "тканевой фактор", "TF", "CD142", "антиген тканевого фактора", "антиген TF" и "антиген CD142" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и, если не указано иное, включают в

себя любые варианты, изоформы и видовые гомологи тканевого фактора человека, которые в естественных условиях экспрессируются клетками или экспрессируются на клетках, трансфицированных геном тканевого фактора. Согласно некоторым вариантам осуществления тканевой фактор содержит аминокислотную последовательность, которую можно найти под регистрационным номером Genbank NP 001984.

Термин "иммуноглобулин" относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, причем все четыре соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо изучена. См., например, *Fundamental Immunology*, гл. 7 (Paul, W., ed., 2 изд. Raven Press, N.Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из вариательной области тяжелой цепи (сокращенно V_H или VH) и константной области тяжелой цепи (C_H или CH). Константная область тяжелой цепи, как правило, состоит из трех доменов: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Тяжелые цепи, как правило, связаны между собой дисульфидными связями в так называемой "шарнирной области". Каждая легкая цепь, как правило, состоит из вариательной области легкой цепи (сокращенно V_L или VL) и константной области легкой цепи (C_L или CL). Константная область легкой цепи, как правило, состоит из одного домена, C_L . CL может относиться к изотипу κ (каппа) или λ (лямбда). Термины "константный домен" и "константная область" используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в константной области соответствует индексу EU, как описано в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5 изд. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991). Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая в себя без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в настоящей области техники и включают в себя без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. "Изотип" относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

Термин "вариательная область" или "вариательный домен" относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, который участвует в связывании антитела с антигеном. Вариательные области тяжелой цепи и легкой цепи (V_H и V_L , соответственно) нативного антитела можно дополнительно подразделить на области гипервариативности (или гипервариативные области, которые могут быть гипервариативными по последовательности и/или по форме структурно определенных петель), также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Термины "определяющие комплементарность области" и "CDR", синонимичные "гипервариативным областям" или "HVR", известны в настоящей области техники для обозначения несмежных последовательностей аминокислот в вариательных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. В общем, существует три CDR в каждой вариательной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-FEZ, CDR-H3) и три CDR в каждой вариательной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). "Каркасные области" и "FR" известны в настоящей области техники как относящиеся к не-CDR частям вариательных областей тяжелой и легкой цепей. Как правило, имеется четыре FR в каждой вариательной области полноразмерной тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой вариательной области полноразмерной легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). Внутри каждой V_H и V_L три CDR и четыре FR, как правило, расположены от аминоконца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia and Lesk J. *Mot. Biol.* 195, 901-917 (1987)).

Термин "антитело" (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, которые обладают способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с периодом полужизни, составляющим значительные периоды времени, такие как по меньшей мере приблизительно 30 мин, по меньшей мере приблизительно 45 мин, по меньшей мере приблизительно один час (ч), по меньшей мере приблизительно 2 часа, по меньшей мере приблизительно 4 часа, по меньшей мере приблизительно 8 часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа или больше, приблизительно 48 часов или больше, приблизительно три, четыре, пять, шесть, семь или больше дней и т.д. или любой другой соответствующий функционально определенный период (например, время, достаточное для индукции, стимулирования, усиления и/или модуляции физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном, и/или время, достаточное для того, чтобы антитело задействовало эффекторную активность). Вариательные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая в себя различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты системы комплемента, такие как C1q, первый компонент в классическом пути активации комплемента. Антитело также может являться биспецифическим антителом, диателом, мультиспецифическим антителом или подобной молекулой.

Используемый в настоящем документе термин "моноклональное антитело" относится к препарату молекул антител, которые рекомбинантно продуцируются с одной первичной аминокислотной последо-

вательностью. Композиция моноклонального антитела демонстрирует единственную специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Соответственно, термин "моноклональное антитело человека" относится к антителам, проявляющим единственную специфичность связывания, которые содержат вариабельные и константные области, происходящие из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Моноклональные антитела человека можно получить с помощью гибридомы, которая включает в себя В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного животного, не являющегося человеком, такого как трансгенная мышь, с геномом, содержащим трансген тяжелой цепи и трансген легкой цепи человека, слитый с иммортализованной клеткой.

"Выделенное антитело" относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с ТФ, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от ТФ). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с ТФ, может характеризоваться перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы ТФ от другого вида. Более того, выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. Согласно одному варианту осуществления выделенное антитело включает в себя конъюгат антитела, прикрепленный к другому средству (например, низкомолекулярному лекарственному средству). Согласно некоторым вариантам осуществления выделенное антитело к ТФ включает в себя конъюгат антитела к ТФ с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

"Антитело человека" (HuMAb) относится к антителу, характеризующемуся вариабельными областями, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека согласно настоящему раскрытию могут включать в себя аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако не предусмотрено, что используемый в настоящем документе термин "антитело человека" включает в себя антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины "антитела человека" и "полностью человеческие антитела" используются как синонимы.

Используемый в настоящем документе термин "гуманизированное антитело" относится к генетически сконструированному не относящемуся к человеку антителу, которое содержит константные домены антитела человека и не относящиеся к человеку вариабельные домены, модифицированные для обеспечения высокого уровня гомологии последовательностей с вариабельными доменами человека. Это может быть достигнуто путем пересадки шести определяющих комплементарность областей (CDR) не относящихся к человеку антител, которые вместе образуют сайт связывания антигена, на гомологичную человеческую акцепторную каркасную область (FR) (см. WO92/22653 и EP0629240). Чтобы полностью восстановить аффинность связывания и специфичность исходного антитела, может потребоваться замена каркасных остатков исходного антитела (т.е. не относящегося к человеку антитела) в каркасных областях человека (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать последовательности не относящихся к человеку CDR, в первую очередь каркасные области человека, необязательно содержащие одну или более обратных мутаций аминокислот в не относящейся к человеку аминокислотной последовательности, и полностью человеческие константные области. Необязательно, дополнительные модификации аминокислот, которые не обязательно являются обратными мутациями, могут быть применены для получения гуманизированного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

Используемый в настоящем документе термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором вариабельная область происходит из не относящихся к человеку видов (например, от грызунов), а константная область происходит из другого вида, такого как человек. Химерные антитела можно получить с помощью конструирования антител. "Конструирование антител" - это термин, используемый в общем для различных видов модификаций антител, и который является хорошо известным специалисту процессом. В частности, химерное антитело можно получить с использованием стандартных техник ДНК, как описано в Sambrook et al, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может представлять собой генетически или ферментативно сконструированное рекомбинантное антитело. Специалист обладает знаниями о создании химерного антитела, и, таким образом, получение химерного антитела согласно настоящему изобретению может быть выполнено другими способами, кроме описанных в настоящем документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтического применения разработаны для снижения иммуногенности антител. Как правило, они могут содержать не относящиеся к человеку (например, мышьи) вариабельные области, которые являются специфическими для представляющего интерес антигена,

и константные домены тяжелой и легкой цепей антитела человека. Термины "вариабельная область" или "вариабельные домены", используемые в контексте химерных антител, относятся к области, которая включает в себя CDR и каркасные области как тяжелой, так и легкой цепей иммуноглобулина.

"Антиантгенное антитело" относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, антитело к TF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF.

"Антигенсвязывающая часть" или "антигенсвязывающий фрагмент" антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным с целым антителом. Примеры фрагментов антител (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают в себя без ограничения: Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых "Fab"-фрагментами, каждый с одним антигенсвязывающим сайтом, и остаточный "Fc"-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂, который содержит два антигенсвязывающих сайта и все еще способен перекрестно связывать антиген.

"Процент (%) идентичности последовательности" по отношению к эталонной полипептидной последовательности определяют как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введение пропусков, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание для целей определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в настоящей области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в настоящей области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая в себя любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности последовательности данной аминокислотной последовательности A по отношению, с или против данной аминокислотной последовательности B (которая альтернативно может быть сформулирована как данная аминокислотная последовательность A, которая характеризуется или содержит определенный % идентичности последовательности по отношению, с или против данной аминокислотной последовательности B) рассчитывают следующим образом:

$$100 \times \text{дробь } X/Y,$$

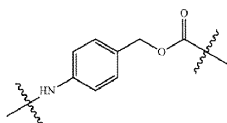
где X представляет собой количество аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения по последовательности в этой программе при выравнивании A и B, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в B. Понятно, что если длина аминокислотной последовательности A не равна длине аминокислотной последовательности B, % идентичности последовательностей A по отношению к B не будет равняться % идентичности последовательностей B по отношению к A.

Используемые в настоящем документе термины "связывание", "связывает" или "специфически связывает" в контексте связывания антитела с заранее определенным антигеном, как правило, представляют собой связывание с аффинностью, соответствующей K_d, составляющей около 10⁻⁶ М или меньше, например, 10⁻⁷ М или меньше, например, около 10⁻⁸ М или меньше, такого как около 10⁻⁹ М или меньше, около 10⁻¹⁰ М или меньше, или около 10⁻¹¹ М или даже меньше, при определении, например, с помощью технологии биослойной интерферометрии (BLI) в приборе Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве аналита, и где антитело связывается с заранее определенным антигеном с аффинностью, соответствующей K_D, которая по меньшей мере в десять раз ниже, например, по меньшей мере в 100 раз ниже, например, по меньшей мере, в 1000 раз ниже, например, по меньшей мере, в 10000 раз ниже, например, по меньшей мере, в 100000 раз ниже, чем его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином), отличным от заранее определенного антигена или близкородственного антигена. Количество, при котором K_D связывания является ниже, зависит от K_D антитела, так что, когда K_D антитела очень низка, то количество, при котором K_D связывания с антигеном ниже, чем K_D связывания с неспецифическим антигеном, может являться как минимум 10000-кратным (т.е. антитело является высокоспецифическим).

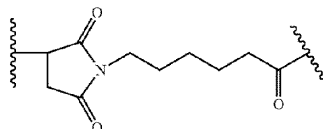
Используемый в настоящем документе термин "K_D" (M) относится к константе равновесия диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Используемый в настоящем документе термин "аффинность" и K_D обратно пропорциональны, т.е. подразумевается, что более высокая аффинность обозначает более низкую K_D, и, как подразумевается, более низкая аффинность обозначает более высокую K_D.

Термин "ADC" относится к конъюгату антитела с лекарственным средством, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу к TF, которое связано с фрагментом лекарственного средства (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

Аббревиатуры "vc" и "val-cit" относятся к дипептиду валин-цитруллин.
Аббревиатура "РАВ" относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



Аббревиатура "МС" относится к "растяжке" - малеимидокапроилу:



Термин "Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ" относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ посредством линкера МС-vc-РАВ.

"Средство на основе платины" относится к молекуле или композиции, включающей в себя молекулу, содержащую координационный комплекс, включающий в себя химический элемент платину, и применимую в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. Средства на основе платины, как правило, действуют путем ингибирования синтеза ДНК, а некоторые обладают алкилирующей активностью. К средствам на основе платины относятся те, которые в настоящее время используют как часть схемы химиотерапии, те, которые в настоящее время находятся в разработке, и те, которые могут быть разработаны в будущем.

"Рак" относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. "Рак" или "раковая ткань" может включать в себя опухоль. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. После метастазирования можно сказать, что дистальные опухоли "произошли от" опухоли до метастазирования. Например, "опухоль, происходящая из" рака шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазирующего рака шейки матки.

"Лечение" или "терапия" субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого на субъекте или введению активного средства субъекту с целью обратного развития, облегчения, уменьшения интенсивности, ингибирования, замедления или предотвращения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание представляет собой рак.

"Субъект" включает в себя любого человека или не являющееся человеком животное. Термин "животное, не являющееся человеком" включает в себя без ограничения позвоночных, таких как не являющиеся человеком приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека. Термины "субъект" и "пациент" и "индивидуум" используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

"Эффективное количество", или "терапевтически эффективное количество", или "терапевтически эффективная дозировка" лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает субъекта от возникновения заболевания или способствует его регрессии, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение нарушения функций или инвалидности из-за заболевания. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания можно оценить с использованием множества способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, на субъектах-людях во время клинических испытаний, в модельных системах на животных, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*.

В качестве примера лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98% или по меньшей мере на около 99% у получившего(их) лечение субъекта(ов) (например, одного или более получивших лечение субъектов) по сравнению с не получившим(и) лечение субъектом(ами) (например, одним или более не получившими лечение субъектами). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100% у получившего(их) лечение субъекта(ов) (например, одного или более получивших лечение субъектов) по сравнению с не

получившим(и) лечение субъектом(ами) (например, одним или более не получившими лечение субъектами).

Согласно другим вариантам осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 30 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней, по меньшей мере приблизительно 50 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти конечные изменения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств также должна учитывать "иммунноопосредованные паттерны ответа".

Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством или средства на основе платины) включает в себя "профилактически эффективное количество", которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту с риском развития рака (например, субъект, характеризующийся наличием предракового состояния) или страдающему рецидивом рака, ингибирует развитие или рецидив рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. "Ингибирование" развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

Используемый в настоящем документе термин "субтерапевтическая доза" означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством или средство на основе платины), которая ниже, чем обычная или типичная доза терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

"Иммуноопосредованный паттерн ответа" относится к паттерну клинического ответа, часто наблюдаемому у онкологических пациентов, получающих лечение с помощью иммунотерапевтических средств, которые вызывают противоопухолевые эффекты, вызывая специфические в отношении рака иммунные ответы или модифицируя нативные иммунные процессы. Этот паттерн ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за первоначальным увеличением опухолевой нагрузки или появлением новых очагов поражения, что при оценке традиционных химиотерапевтических средств можно было бы классифицировать как прогрессирование заболевания и было бы синонимом лекарственной неэффективности. Соответственно, для надлежащей оценки иммунотерапевтических средств может потребоваться длительный мониторинг эффектов этих средств на целевое заболевание.

В качестве примера, "противораковое средство" стимулирует регрессию рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию рака до точки его устранения. "Стимулирование регрессии рака" означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению нарушения функций или инвалидности из-за поражения в связи с заболеванием. Кроме того, термины "эффективный" и "эффективность" применительно к лечению включают в себя как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства стимулировать регрессию рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других нежелательных физиологических эффектов на клеточном уровне, уровне органов и/или организма (нежелательные эффекты) в результате введения лекарственного средства.

"Устойчивый ответ" относится к устойчивому эффекту на снижение роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или меньшим по сравнению с размером в начале фазы введения. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивый ответ характеризуется продолжительностью, по меньшей мере такой же, как продолжительность лечения или по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза дольше, чем продолжительность лечения.

Используемый в настоящем документе термин "полный ответ" или "CR" относится к исчезновению всех целевых очагов поражения; "частичный ответ" или "PR" относится к уменьшению суммы самых длинных диаметров (SLD) целевых очагов поражения по меньшей мере на 30%, принимая в качестве эталона исходный SLD; и "стабильное заболевание" или "SD" не относится ни к достаточному уменьшению целевых очагов поражения, чтобы квалифицироваться как PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицироваться как PD, принимая в качестве эталона наименьший SLD с момента начала лечения.

Используемый в настоящем документе термин "выживаемость без прогрессирования" или "PFS" относится к продолжительности времени в течение и после лечения, в течение которого заболевание, которое лечат (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать в себя период времени, в течение которого пациенты испытывали полный или частичный ответ, а также период времени, в течение которого пациенты переживали стабильное заболевание.

Используемый в настоящем документе термин "частота общего ответа" или "ORR" относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

Используемый в настоящем документе термин "общая выживаемость" или "OS" относится к проценту индивидуумов в группе, которые, вероятно, будут живы после определенного периода времени.

Используемый в настоящем документе термин "доза на основе массы тела" означает, что доза, вводимая субъекту, рассчитывается на основе массы тела субъекта. Например, когда субъекту с массой тела 60 кг требуется 2,0 мг/кг средства на основе платины или конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством, можно рассчитать и использовать соответствующее количество средства на основе платины или конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством (т.е. 120 мг) для введения указанному субъекту.

Использование термина "фиксированная доза" по отношению к способу согласно настоящему раскрытию означает, что субъекту вводят два или более разных средств (например, средство на основе платины и конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством) в определенных (фиксированных) соотношениях друг к другу. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на количестве (например, мг) средств. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) средств. Например, отношение 3:1 средства на основе платины к конъюгату антитела к ТФ с лекарственным средством, вводимое субъекту, может означать, что субъекту вводят около 240 мг средства на основе платины и около 80 мг конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или около 3 мг/мл средства на основе платины и около 1 мг/мл конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством.

Использование термина "постоянная доза" применительно к способам и дозировкам согласно настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят субъекту без учета массы тела или площади поверхности тела (BSA) субъекта. Таким образом, постоянная доза предусмотрена не в виде дозы в мг/кг, а в виде абсолютного количества средства (например, конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством и/или средства на основе платины). Например, субъект с массой тела 60 кг и субъект с массой тела 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела или конъюгата антитела с лекарственным средством (например, 240 мг конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или, например, 750 мг средства на основе платины).

Фраза "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, составляющими состав, и/или с организмом млекопитающего, которого ими лечат.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения согласно настоящему изобретению. Примеры солей включают в себя без ограничения соли: сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т.е. 4,4'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может подразумевать включение другой молекулы, такой как ион ацетата, ион сукцината или другой противоион. Противоион может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может содержать в своей структуре более одного заряженного атома. Случаи, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут содержать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

"Осуществление введения" или "введение" относится к физическому введению терапевтического средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в настоящей области техники. Иллюстративные пути введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством и/или средства на основе платины включают в себя следующее: внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутривнутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенная инфузия). Используемая в настоящем документе фраза "парентеральное введение" означает способы введения, отличные от энтерального и местного, как правило, путем инъекции, и включает в себя без ограничения следующее: внутривенная, внутримышечная, внутриартериальная, интратекальная, внутрилимфатическая, внутриочаговая, интракапсулярная, интраорбитальная, внутрисердечная, интрадермальная, внутривнутрибрюшинная, транстрахеальная, субкутикулярная, подкожная, внутрисуставная, субкапсулярная, субарахноидальная, интраспинальная, эпидуральная и внутривнутригрудная инъекция и инфузия, а также электропорация *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути введения включают в себя местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также можно выполнить, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

Термины "исходный уровень" или "исходное значение", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением терапии

(например, конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством, как описано в настоящем документе, и/или средства на основе платины, как описано в настоящем документе) или в начале введения терапии. Исходное значение можно сравнить с эталонным значением, чтобы определить снижение или улучшение симптома рассматриваемого в настоящем документе заболевания, такого как ТФ-ассоциированное заболевание, рассматриваемое в настоящем документе (например, рак мочевого пузыря или рак шейки матки). Термины "эталон" или "эталонное значение", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения терапии (конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством, как описано в настоящем документе, и/или средства на основе платины, как описано в настоящем документе). Эталонное значение можно измерять один или более раз во время режима введения доз или цикла лечения или по завершении режима введения доз или цикла лечения. "Эталонное значение" может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, характеризующееся верхним и/или нижним пределом; диапазон значений; среднее значение; медианное значение; среднее значение или значение по сравнению с исходным значением.

Аналогично, "исходное значение" может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, характеризующееся верхним и/или нижним пределом; диапазон значений; среднее значение; медианное значение; среднее значение или значение по сравнению с эталонным значением. Эталонное значение и/или исходное значение можно получить от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или от группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

Используемый в настоящем документе термин "монотерапия" означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или средство на основе платины является единственным противораковым средством, вводимым субъекту во время цикла лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические средства. Например, во время периода монотерапии можно вводить противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту с раком для лечения симптомов, связанных с раком, но не самого основного рака, включая в себя, например, воспаление, боль, потерю веса и общее недомогание.

Используемый в настоящем документе термин "нежелательное явление" (АЕ) представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая в себя аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медицинского лечения. Медицинское лечение может характеризоваться наличием одного или более ассоциированных АЕ, и каждое АЕ может характеризоваться одинаковым или разным уровнем тяжести. Ссылка на способы, способные "изменить нежелательные явления", означает схему лечения, которая снижает частоту и/или тяжесть одного или более АЕ, ассоциированных с использованием другой схемы лечения.

Используемый в настоящем документе термин "серьезное нежелательное явление" или "SAE" представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

Является смертельным или опасным для жизни (в определении серьезного нежелательного явления "опасный для жизни" относится к явлению, при котором пациент подвергнулся риску смерти во время явления; это не относится к явлению, которое гипотетически могло привести к смерти, если бы оно было более серьезным).

Приводит к постоянной или значительной инвалидности/нетрудоспособности.

Является врожденной аномалией/врожденным дефектом.

Является значимым с медицинской точки зрения, т.е. определяется как явление, которое представляет опасность для пациента или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. При принятии решения о том, является ли АЕ "значимым с медицинской точки зрения", необходимо использовать медицинское и научное суждение.

Требует госпитализации в стационар или продления существующей госпитализации, за исключением следующего: 1) плановое лечение или наблюдение за основным заболеванием, не связанное с каким-либо ухудшением состояния; 2) плановое или предварительно запланированное лечение уже существующего состояния, которое не связано с изучаемым показателем и не ухудшилось с момента подписания информированного согласия; и 3) социальные причины и временная помощь при отсутствии какого-либо ухудшения общего состояния пациента.

Использование альтернативы (например, "или") следует понимать как означающее одну, обе или любую их комбинацию из альтернатив. В контексте настоящего описания формы единственного числа следует понимать как относящиеся к "одному или более" из любого цитируемого или перечисляемого компонента.

Термины "около" ("приблизительно") или "содержащий по существу" относятся к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения или состава, как определено специалистом в настоящей области техники, что будет частично зависеть от того, как измеряется или определяется значение или состав, т.е. ограничения системы измерения. Например, "приблизительно" или "содержащий по существу" может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в настоящей области техники. Альтернативно, "около" ("прибли-

зительно") или "содержащий по существу" может означать диапазон вплоть до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать вплоть до порядка величин или до 5-кратного значения. Если в настоящей заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение "около" ("приблизительно") или "содержащий по существу" находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава.

Термины "один раз приблизительно каждую неделю", "один раз приблизительно каждые две недели" или любые другие аналогичные термины интервалов между дозами, используемые в настоящем документе, означают приблизительные числа. "Один раз приблизительно каждую неделю" может включать в себя каждые семь дней \pm один день, т.е. каждые шесть дней - каждые восемь дней. "Один раз приблизительно каждые две недели" может включать в себя каждые четырнадцать дней \pm два дня, т.е. каждые двенадцать дней - каждые шестнадцать дней. "Один раз приблизительно каждые три недели" может включать в себя каждые двадцать один день \pm три дня, т.е. каждые восемнадцать - каждые двадцать четыре дня. Подобные приближения применяются, например, к следующему: один раз приблизительно каждые четыре недели, приблизительно один раз каждые пять недель, приблизительно один раз каждые шесть недель и один раз приблизительно каждые двенадцать недель. Согласно некоторым вариантам осуществления интервал между дозами, составляющий один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель, означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе, соответственно. Согласно другим вариантам осуществления интервал между дозами, составляющий один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т.е. понедельник) соответственно.

Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или целочисленный диапазон следует понимать как включающий в себя значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его доли (например, одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

Различные аспекты настоящего раскрытия описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Комбинированная терапия

Настоящее изобретение относится к конъюгатам антитела к TF с лекарственным средством, которые связываются с TF, для применения при лечении рака, причем конъюгат антитела с лекарственным средством предназначен для введения или его следует вводить в комбинации со средством на основе платины, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к средству на основе платины для применения при лечении рака, причем средство на основе платины предназначено для введения или его следует вводить в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки (например, рак шейки матки 3 стадии или рак шейки матки 4 стадии или метастатический рак шейки матки). Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект характеризуется наличием рецидивирующего, повторяющегося и/или метастатического рака шейки матки.

A. Антитело к TF

Как правило, антитела к TF согласно настоящему раскрытию связывают TF, например TF человека, и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки, такие как клетки рака мочевого пузыря или клетки рака шейки матки. Антитела к TF согласно настоящему раскрытию предпочтительно являются моноклональными и могут являться мультиспецифическими, человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепочечными антителами, фрагментами Fab, фрагментами F(ab'), фрагментами, продуцируемыми библиотекой экспрессии Fab, и TF-связывающими фрагментами любого из вышеперечисленных. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к TF согласно настоящему раскрытию специфически связывают TF. Молекулы иммуноглобулина согласно настоящему раскрытию могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения антитела к TF представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, антигенсвязывающие фрагменты человека), как

описано в настоящем документе, и включают в себя без ограничения Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, связанные дисульфидной связью Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие или домен V_L, или V_H. Антигенсвязывающие фрагменты, включая в себя одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную(ые) область(и) отдельно или в комбинации с целым или частью следующего: шарнирная область, домены CH1, CH2, CH3 и CL. В настоящее раскрытие также включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной(ых) области(ей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к TF или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой антитела к TF или их антигенсвязывающие фрагменты человека, мыши (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы.

Антитела к TF согласно настоящему раскрытию могут являться моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или обладать большей мультиспецифичностью. Мультиспецифические антитела могут являться специфическими в отношении разных эпитопов TF или являться специфическими в отношении как TF, так и гетерологичного белка. См., например, публикации согласно PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al, 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США №№ 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

Антитела к TF согласно настоящему раскрытию можно описать или охарактеризовать в терминах конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR или FR можно легко определить с использованием любой из ряда хорошо известных систем, включая системы, описанные Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5-е изд. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (система нумерации "Kabat"); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (система нумерации "Chothia"); MacCallum et al, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." (система нумерации "Contact"); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (система нумерации "IMGT"); Honegger A and Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (система нумерации "Aho"); и Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (система нумерации "AbM"). Границы данной CDR могут варьироваться в зависимости от системы, используемой для идентификации. Согласно некоторым вариантам осуществления следует понимать, что "CDR" или "определяющая комплементарность область" или отдельные заданные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области (например, его вариабельная область) охватывает (или конкретную) CDR, как определено согласно любой из вышеупомянутых систем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в данной аминокислотной последовательности области V_H или V_L, подразумевается, что такая CDR характеризуется последовательностью соответствующей CDR (например, CDR-H3) в пределах вариабельной области, как определено согласно любой из вышеупомянутых систем. Может быть указана система для идентификации конкретной CDR или более CDR, например, CDR, как определено согласно способу Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR, предусмотренных в настоящем документе, соответствует системе нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. et al, Dev. Contr. Immunol., 2003, 27, 55-77. Последовательности CDR, предусмотренные в настоящем документе для антител к TF конъюгата антитела к TF с лекарственным средством, соответствуют способу IMGT, как описано у Lefranc, M. P. et al, Dev. Contr. Immunol., 2003, 27, 55-77.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитела согласно настоящему раскрытию содержат одну или более CDR антитела 011. См. международные патентные публикации WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Раскрытие охватывает антитело или его производное, содержащие вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный вариабельный домен содержит (a) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе 011, и в котором указанное антитело или его производное связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

Согласно одному аспекту антитела к TF, которые конкурируют с тизотумабом за связывание с TF, также предусмотрены в настоящем документе. Антитела к TF, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб, также предусмотрены в настоящем документе.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR тизотумаба.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит следующее: (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность со-

гласно SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и/или причем переменная область легкой цепи содержит следующее: (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF определены согласно системе нумерации IMGT.

Антитело к TF, описанное в настоящем документе, может содержать любую подходящую каркасную последовательность переменного домена, при условии, что антитело сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). Используемые в настоящем документе каркасные области тяжелой цепи обозначены "HC-FR1-FR4", и каркасные области легкой цепи обозначены "LC-FR1-FR4". Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность переменного домена тяжелой цепи согласно SEQ ID NO:9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность переменного домена легкой цепи согласно SEQ ID NO:13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

Согласно некоторым вариантам осуществления антител к TF, описанных в настоящем документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS

GDYTYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQG

TLVTVSS (SEQ ID NO:7),

и переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITCRASQGISSLAWYQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

Согласно некоторым вариантам осуществления антител к TF, описанных в настоящем документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1));

b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)); и

c) CDR-H3 (ARSPWGYLDS (SEQ ID NO:3)).

Согласно некоторым вариантам осуществления антител к TF, описанных в настоящем документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));

b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));

c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ

ID NO:11)); и

d) HC-FR4 (WGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO:12)).

Согласно некоторым вариантам осуществления антител к TF, описанных в настоящем документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4));

b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); и

c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)).

Согласно некоторым вариантам осуществления антител к TF, описанных в настоящем документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITCRAS (SEQ ID NO:13));

b) LC-FR2 (LAWYQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));

c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID

NO:15)); и

d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, которое связывается с TF (например, TF человека), причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем антитело содержит следующее:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий следующее:

(1) HC-FR1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:9;

(2) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;

- (3) HC-FR2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:10;
 - (4) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2;
 - (5) HC-FR3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:11;
 - (6) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
 - (7) HC-FR4, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:12,
- и/или

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий следующее:

- (1) LC-FR1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:13;
- (2) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (3) LC-FR2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:14;
- (4) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5;
- (5) LC-FR3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:15;
- (6) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6; и
- (7) LC-FR4, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:16.

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7 или, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8. Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7 и, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности по отношению к аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7. Согласно определенным вариантам осуществления вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности по отношению к аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). Согласно определенным вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот были заменены, вставлены и/или удалены в SEQ ID NO:7. Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи согласно SEQ ID NO:7, включая в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из следующего: (a) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности по отношению к аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8. Согласно определенным вариантам осуществления вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности по отношению к аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки, или делеции по отношению к эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). Согласно определенным вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот были заменены, вставлены и/или удалены в SEQ ID NO:8. Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность вариабельного домена легкой цепи согласно SEQ ID NO:8, включая в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из следующего: (a) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5, и (c) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит вариабельный домен тяже-

лой цепи как в любом из вариантов осуществления представленных выше, и вариабельный домен легкой цепи как в любом из вариантов осуществления представленных выше. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи согласно SEQ ID NO:7 и последовательность вариабельного домена легкой цепи согласно SEQ ID NO:8, включая в себя посттрансляционные модификации этих последовательностей.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF с лекарственным средством содержит следующее: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 6, причем CDR антитела к TF определены согласно системе нумерации IMGT.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF с лекарственным средством содержит следующее: i) аминокислотная последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичности последовательности по отношению к вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотная последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичности последовательности по отношению к вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 8.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело.

Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF с лекарственным средством представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как описано в международных патентных публикациях WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

Антитела к TF согласно настоящему изобретению также можно описать или определить в терминах их аффинности связывания с TF (например, TF человека). Предпочтительные аффинности связывания включают в себя аффинности связывания с константой диссоциации или K_d , составляющей меньше чем 5×10^{-2} М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М или 10^{-15} М.

Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, с тяжелыми цепями, обозначенными α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α далее делятся на подклассы, например, люди экспрессируют следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать во множестве полиморфных вариантов, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7), любой из которых подходит для применения согласно некоторым из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Часто встречающиеся аллотипические варианты в человеческих популяциях обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. Согласно любому из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область IgG человека. Согласно дополнительным вариантам осуществления Fc-область IgG человека содержит IgG1 человека.

Антитела также включают в себя производные, которые модифицированы, т.е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с TF или оказанию цитостатического или цитотоксического действия на клетки HD. Например, но не в качестве ограничения, производные антител включают в себя антитела, которые были модифицированы, например, гликозилированием, ацетилизацией, пегилированием, фосфилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любую из многочисленных химических модификаций можно провести с помощью известных техник, включая в себя без ограничения специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

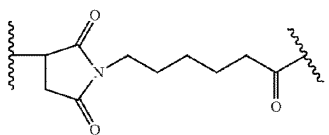
В. Структура конъюгата антитела с лекарственным средством

Согласно некоторым аспектам конъюгата антитела к TF с лекарственным средством, описанные в настоящем документе, содержат линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидокапроил (MC), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (PAB). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный

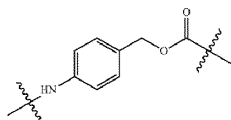
линкер характеризуется следующей формулой: MC-vc-PAB-, где:

а) MC представляет собой:



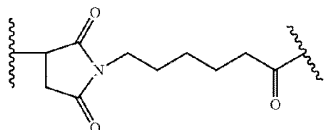
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) PAB представляет собой:



Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидакапроил (MC). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется следующей формулой: MC-, где:

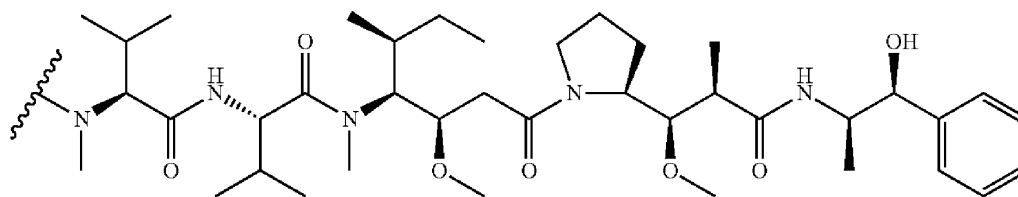
а) MC представляет собой:



Согласно некоторым вариантам осуществления линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученных путем частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученных путем частичного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученных путем полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

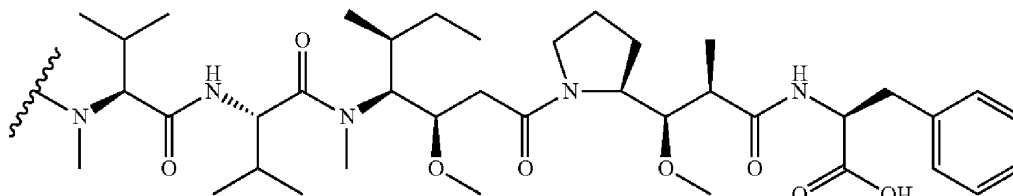
Согласно некоторым аспектам конъюгаты антитела к TF с лекарственным средством, описанные в настоящем документе, содержат линкер, как описано в настоящем документе, между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Было показано, что ауристатины препятствуют динамике микротрубочек, гидролизу GTP и ядерному и клеточному делению (см. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) и характеризуются противораковой (см. патент США № 5663149) и противогрибковой активностью (см. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Например, ауристин Е может взаимодействовать с пара-ацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕВВ, соответственно. Другие типичные производные ауристатина включают в себя АРР, ММАФ (монометилауристин F) и ММАЕ (монометилауристин Е). Подходящие ауристатины и аналоги, производные и пролекарственные средства ауристатина, а также подходящие линкеры для конъюгации ауристатинов с антителами, описаны, например, в патентах США №№ 5635483, 5780588 и 6214345 и международных патентных публикациях WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгатов антитела к TF с лекарственным средством, описанных в настоящем документе, цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное. Согласно некоторым вариантам осуществления ауристин представляет собой монометилауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное.

Согласно одному варианту осуществления ауристин представляет собой монометилауристин Е (ММАЕ):



MMAE

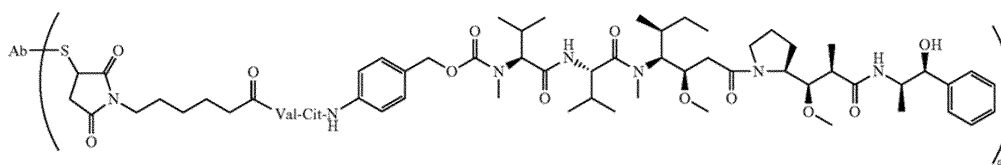
где волнистой линией обозначено место прикрепления для линкера. Согласно одному варианту осуществления ауристин представляет собой монометилауристин F (MMAF):



MMAF

где волнистой линией обозначено место прикрепления для линкера.

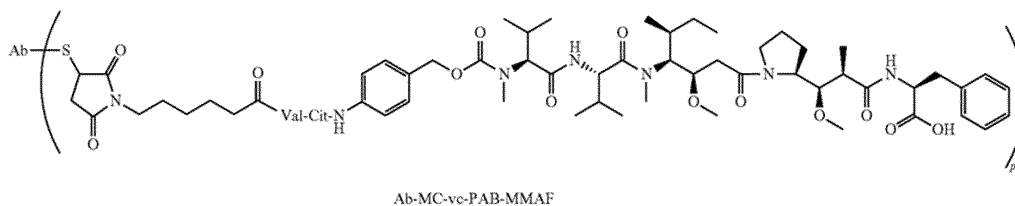
Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется следующей формулой: MC-vc-PAB-, и прикреплен к MMAE. Полученный линкер-ауристин, MC-vc-PAB-MMAE также обозначается vcMMAE. Фрагмент линкер-лекарственное средство vcMMAE и способы конъюгирования раскрыты в документах WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Когда vcMMAE прикреплен к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, полученная структура представляет собой:



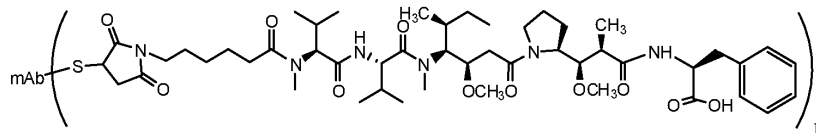
Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может составлять 3-5, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения нагруженных лекарственным средством видов на основе возрастающей гидрофобности, при этом наименее гидрофобная, неконъюгированная форма элюирует первой, и наиболее гидрофобная, форма с 8 молекулами лекарственного средства, элюирует последней, а процент площади пика представляет относительное распределение определенных видов конъюгата антитела с лекарственным средством, нагруженных лекарственным средством. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие нагруженные лекарственным средством формы на колонке RP, где процентный пик является результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в сочетании с назначенной лекарственной нагрузкой для каждого пика, что используют для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителу. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется следующей формулой: MC-vc-PAB-, и прикреплен к MMAF. Полученный линкер-ауристин, MC-vc-PAB-MMAF также обозначается vcMMAF. Согласно другому варианту осуществления нерасщепляемый линкер MC прикреплен к MMAF. Полученный линкер-ауристин MC-MMAF также обозначается mcMMAF. Оба фрагмента линкер-лекарственное средство vcMMAF и mcMMAF и способы конъюгирования раскрыты в документах WO2005081711 и US7498298. Когда vcMMAF или mcMMAF прикреплен к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, полученная структура представляет собой:



или



mAb-mc-MMAF

где p обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может составлять 3-5, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab или mAb означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения нагруженных лекарственным средством видов на основе возрастающей гидрофобности, при этом наименее гидрофобная, неконъюгированная форма элюирует первой, и наиболее гидрофобная, форма с 8 молекулами лекарственного средства, элюирует последней, а процент площади пика представляет относительное распределение определенных видов конъюгата антитела с лекарственным средством, нагруженных лекарственным средством, см. Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие нагруженные лекарственным средством формы на колонке RP, где процентный пик является результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в сочетании с назначенной лекарственной нагрузкой для каждого пика, что используют для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителу, см. Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

С. Средство на основе платины

Как правило, средство на основе платины согласно настоящему раскрытию представляет собой молекулу или композицию, содержащие молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платины, и применимые в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины ковалентно связывается с ДНК и перекрестно связывает цепи, ингибирует синтез ДНК и/или ингибирует транскрипт. К средствам на основе платины относятся те, которые в настоящее время используются как часть схемы химиотерапии, те, которые в настоящее время находятся в разработке, и те, которые могут быть разработаны в будущем. Средства на основе платины включают в себя без ограничения карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, надаплатин, триплатин тетранитрат, фенантриплатин, пикоплатин и сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин или надаплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления средство на основе платины представляет собой надаплатин.

Д. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе предусмотрены клетки-хозяева, содержащие векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Способы получения антитела к TF, линкера и конъюгата антитела к TF с лекарственным средством описаны в патенте США № 9168314.

Описанные в настоящем документе антитела к TF можно получить с помощью хорошо известных рекомбинантных техник с использованием хорошо известных систем экспрессионных векторов и клеточных хозяев. Согласно одному варианту осуществления антитела получают в клетке CHO с использованием системы экспрессионных векторов GS, как описано в De la Cruz Edmunds et al., 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, патенте США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, патенте США № 5591639, патенте США № 5658759, EP338841, патенте США № 5879936 и патенте США № 5891693.

После выделения и очистки антител к TF из клеточной среды с использованием хорошо известных в настоящей области техники методик их конъюгируют с ауристатином через линкер, как описано в патенте США № 9168314.

Моноклональные антитела к TF, описанные в настоящем документе, можно получить, например, гибридомным способом, впервые описанным Kohler et al., *Nature*, 256, 495 (1975), или их можно получить способами рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также можно выделить из библиотек фаговых антител с использованием техник, описанных, например, в Clackson et al., *Nature*, 352, 624-628 (1991) и Marks et al., *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела можно получить из любого подходящего источника. Таким образом, например, моноклональные антитела можно получить из гибридом, полученных из В-клеток селезенки мышей, полученных от мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, например, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющим интерес антиген. Моноклональные антитела также можно получить из гибридом, полученных из экспрессирующих антитела клеток иммунизированных людей или млекопитающих, не являющихся человеком, таких как крысы, собаки, приматы и т.д.

Согласно одному варианту осуществления антитело (например, антитело к TF) согласно настоящему изобретению представляет собой антитело человека. Моноклональные антитела человека, направленные против TF, можно получить с использованием трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека, а не системы мыши. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают в себя мышей, которые называются в настоящем документе мыши HuMAb и мыши KM, соответственно, и обобщенно в настоящем документе называются "трансгенные мыши".

Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует нерearанжированные последовательности тяжелой (μ и γ) и к легкой цепи иммуноглобулина человека, вместе с целевыми мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы μ и к цепей (Lonberg, N. et al., *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, мыши проявляют сниженную экспрессию мышинового IgM или к, и в ответ на иммунизацию введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека подвергаются переключению классов и соматической мутации с образованием высокоаффинных моноклональных антител IgG, K человека (Lonberg, N. et al. (1994), ранее; обзор в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995) и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Получение мышей HuMAb описано подробно в Taylor, L. et al, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. et al., *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailon et al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также патент США № 5545806, патент США № 5569825, патент США № 5625126, патент США № 5633425, патент США № 5789650, патент США № 5877397, патент США № 5661016, патент США № 5814318, патент США № 5874299, патент США № 5770429, патент США № 5545807, международные патентные публикации WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

Мыши HCo7 характеризуются нарушением JKD в своих генах эндогенной легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушением CMD в своих генах эндогенной тяжелой цепи (как описано в примере 1 международной патентной публикации WO 01/14424), трансгеном KCo5 легкой цепи каппа человека (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансгеном HCo7 тяжелой цепи человека (как описан в патенте США № 5770429).

Мыши HCo12 характеризуются нарушением JKD в своих генах эндогенной легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушением CMD в своих генах эндогенных тяжелых цепей (как описано в примере 1 международной патентной публикации WO 01/14424), трансгеном KCo5 легкой цепи каппа человека (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансгеном HCo12 тяжелой цепи человека (как описано в примере 2 международной патентной публикации WO 01/14424).

Штамм трансгенных мышей HCo17 (см. также US 2010/0077497) получен путем совместной инъекции вставки pHC2 размером 80 т.п.н. (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки pVX6 размером 1 т.п.н. и фрагмента дрожжевой искусственной хромосомы yIgH24 длиной 460 т.п.н. Эта линия была обозначена (HCo17) 25950. Затем линию (HCo17) 25950 скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в примере 1 публикации согласно PCT WO 01109187), мутацию JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа цепей иммуноглобулина человека в

генетическом окружении, гомозиготном в отношении разрушения эндогенных локусов тяжелой и легкой каппа цепей мыши.

Штамм трансгенных мышей HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена рНС2 тяжелой цепи минилокуса 30, уIgH10 YAC, содержащей варибельную область (Vh) зародышевой линии, и конструкта минилокуса рVx6 (описанного в международной патентной публикации WO09097006). Затем линию (HCo20) скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в примере 1 публикации PCT WO 01/09187), мутацию JKD (Chen et al. (1993) EMBO J. 12:811-820) и трансген (КС05) 9272 (Fishwild et al.). (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа цепей иммуноглобулина 10 человека в генетическом окружении, гомозиготном в отношении разрушения эндогенных локусов тяжелой и легкой каппа цепей мыши.

Чтобы получить мышей HuMab с благотворным влиянием линии Balb/c, мышей HuMab скрещивали с мышами КСО05 [МК] (Balb), которых получали путем обратного скрещивания линии КСО5 (как описано в Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851) с мышами Balb/c дикого типа для получения мышей, как описано в международной патентной публикации WO09097006. С помощью этого скрещивания создавали гибриды Balb/c для линий HCo12, HCo17 и HCo20.

В линии мышей КМ ген эндогенной легкой цепи каппа мыши был гомозиготно разрушен, как описано в Chen et al, EMBO J. 12:811-820 (1993), и ген эндогенной тяжелой цепи мыши был гомозиготно разрушен, как описано в примере 1 международной патентной публикации WO 01/09187. Эта линия мышей несет трансген легкой цепи каппа человека, КСО5, как описано в Fishwild et al, Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996). Эта линия мышей также несет трансхромосому тяжелой цепи человека, состоящую из фрагмента hCF хромосомы 14 (SC20), как описано в международной патентной публикации WO 02/43478.

Спленоциты этих трансгенных мышей можно использовать для создания гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека в соответствии с хорошо известными техниками. Кроме того, можно получить моноклональные или поликлональные антитела человека согласно настоящему изобретению или антитела согласно настоящему изобретению, происходящие от других видов, трансгенно путем создания другого млекопитающего, не являющегося человеком, или растения, которое является трансгенным по представляющим интерес последовательностям тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, и продукции антитела в извлекаемой из них форме. В связи с трансгенной продукцией в организмах млекопитающих антитела могут продуцироваться и быть извлечены из молока коз, коров или других млекопитающих. См., например, патент США № 5827690, патент США № 5756687, патент США № 5750172 и патент США № 5741957.

Кроме того, антитела человека согласно настоящему изобретению или антитела согласно настоящему изобретению от других видов можно получить с помощью технологий типа дисплея, включая в себя без ограничения фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие методики с использованием методик, хорошо известных в настоящей области техники, и полученные в результате молекулы могут подвергаться дополнительному созреванию, например созреванию аффинности, поскольку такие методики хорошо известны в настоящей области техники (см., например, Hoogenboom et al, J. Mol. Biol. 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan et al, Nature Biotech, 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Plutchau, PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, TIBS. 17:241-245 (1992), Cwirla et al, PNAS USA, 87:6378-6382 (1990), Russel et al, Nucl Acids Research, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al, Immunol, Reviews, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992) и патент США № 5733743). Если дисплейные технологии используют для производства антител, не являющихся человеческими, такие антитела могут быть гуманизированы.

III. Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта с помощью конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством, описанного в настоящем документе, и средства на основе платины, описанного в настоящем документе. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату антитела с лекарственным средством, который связывается с ТФ, для применения при лечении рака, причем конъюгат антитела с лекарственным средством предназначен для введения или его следует вводить в комбинации со средством на основе платины, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к средству на основе платины для применения при лечении рака, причем средство на основе платины предназначено для введения или его следует вводить в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с ТФ, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

зывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

А. Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря является пятым по распространенности диагнозом рака в США. По оценкам Американского онкологического общества (ACS) в 2009 г. было 70980 новых пациентов с раком мочевого пузыря, и 14330 человек ежегодно умирают от рака мочевого пузыря. По оценкам ACS заболеваемость раком мочевого пузыря составляет 1/27 для мужчин и 1/85 для женщин, и 90% больных раком мочевого пузыря старше 55 лет. Инвазивный рак мочевого пузыря может распространяться на лимфатические узлы, другие органы таза (вызывая проблемы с функцией почек и кишечника) или другие органы тела, такие как печень и легкие. Стандартными методами лечения рака мочевого пузыря являются операция, лучевая терапия, химиотерапия и биологическая терапия.

Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение относится к способам лечения рака мочевого пузыря у субъекта с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством, описанного в настоящем документе, и средства на основе платины, описанного в настоящем документе. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака мочевого пузыря от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака мочевого пузыря от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

В. Рак шейки матки

Рак шейки матки остается одной из ведущих причин связанной с раком смерти у женщин, несмотря на достижения в области скрининга, диагностики, профилактики и лечения. На его долю приходится около 4% от общего числа вновь диагностированных случаев рака и 4% от общего числа смертей от рака. См. Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895. Рак шейки матки занимает 7-е место по распространенности среди форм рака у женщин в мире и 16-е место в Европейском союзе. В зависимости от стадии при первичном обращении рак шейки матки рецидивирует у 25-61% женщин. См. Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:525-533. В большинстве случаев рецидив заболевания диагностируется в течение 2 лет после начального лечения и может наблюдаться в различных местах. Химиотерапия является стандартным лечением для этих пациентов. См. Zhu et al, 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895. Средняя общая выживаемость в настоящее время превышает один год, однако пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует о существенной потребности в улучшенных методах лечения рака шейки матки.

Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предусмотрены способы лечения рака шейки матки у субъекта с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством, описанного в настоящем документе, и средства на основе платины, описанного в настоящем документе. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно одному аспекту средство на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия не считается предшествующей системной терапией в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления лучевая терапия не считается предшествующей системной терапией в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия в комбинации с лучевой терапией не считается предшествующей системной терапией в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым вариан-

там осуществления субъект ранее получил лечение с помощью химиотерапии и/или лучевой терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом на радикальное лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой лучевую терапию и/или экзентерацию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой лучевую терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой экзентерацию. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному или железисто-ворсинчатую аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рака шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рака шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рака шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака шейки матки от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентное отношение клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 0, 1, 2, 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рака шейки матки представляет собой рак шейки матки 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A или 4B стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления стадию рака шейки матки определяют согласно системе стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). Согласно некоторым вариантам осуществления стадирование основано на клиническом обследовании. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 0 карцинома ограничена поверхностным слоем (выстилающими клетками) шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1 стадии карцинома проникла глубже в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 1A инвазивная карцинома может быть диагностирована только с помощью микроскопии, причем самая глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольшее распространение - менее 7 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 1B поражения являются клинически видимыми и ограничены шейкой матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2 стадии карцинома шейки матки проникла за пределы матки, но не в стенку таза или нижнюю треть влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 2A параметральная инвазия отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2B стадии присутствует параметральная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 3 стадии опухоль распространяется на стенку таза и/или затрагивает нижнюю треть влагалища и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 3A опухоль поражает нижнюю треть влагалища и не распространяется на стенку таза. Согласно некоторым вариантам осуществления на стадии 3B рак шейки матки распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4 стадии карцинома распространилась за пределы малого таза или затронула слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 4A опухоль распространилась на соседние органы. Согласно некоторым вариантам осуществле-

паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляет собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляет собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом на радикальное лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой лучевую терапию и/или экзентерацию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой лучевую терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой экзентерацию. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

С. Пути введения

Средство на основе платины, описанное в настоящем документе, и/или конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, можно вводить любым подходящим путем и способом. Подходящие пути введения средства на основе платины и/или конъюгата антитела с лекарственным средством согласно настоящему изобретению являются хорошо известными в настоящей области техники, их может выбрать средний специалист в настоящей области техники. Согласно одному варианту осуществления средство на основе платины и/или конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством вводят парентерально. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает в себя следующее: эпидермальная, внутривенная, внутримышечная, внутриаортальная, интракапсулярная, интраорбитальная, внутрисердечная, интрадермальная, внутрибрюшинная, внутрисухожильная, транстрахеальная, подкожная, субкутикулярная, внутрисуставная, субкапсулярная, субарахноидальная, интраспинальная, интракраниальная, интраторакальная, эпидуральная и интратеральная инъекция и инфузия. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящем документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящем документе, представляет собой внутривенную инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения средства на основе платины, описанного в настоящем документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения средства на основе платины, описанного в настоящем документе, представляет собой внутривенную инфузию.

Д. Дозировка и частота введения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с раком, как описано в настоящем документе, с помощью конкретной дозы конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе, и средства на основе платины, как описано в настоящем документе, причем субъекту вводят конъюгат антитела с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, и средство на основе платины, как описано в настоящем документе, с конкретной частотой.

Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят субъекту в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг массы тела субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 2,0 мг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой тела больше чем 100 кг вводимая доза конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством представляет собой количество, которое можно было бы ввести, если субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой тела больше чем 100 кг вводимая доза конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем доку-

по меньшей мере 3 недели, или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или применение или продукт для применений, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, таким как тизотумаб-ведотин, и средством на основе платины, как описано в настоящем документе, таким как карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и конъюгат антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, такой как тизотумаб-ведотин, и средство на основе платины, как описано в настоящем документе, такой как карбоплатин, вводят последовательно.

Е. Результат лечения

Согласно одному аспекту способ лечения рака с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе, такого как, например, тизотумаб-ведотин, и средства на основе платины, как описано в настоящем документе, такое как, например, карбоплатин, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой следующее: размер опухоли, происходящей из рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки), частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость или любая их комбинация. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой размер опухоли, происходящей из рака. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уменьшение размера опухоли. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой стабильное заболевание. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой полный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой частоту объективного ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой продолжительность ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой время до ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой выживаемость без прогрессирования. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой общую выживаемость. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой регрессию рака.

Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, ответ на лечение с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем документе, такого как, например, тизотумаб-ведотин, и средства на основе платины, как описано в настоящем документе, такого как, например, карбоплатин, может включать в себя следующие критерии (критерии 1.1 согласно RECIST (Критерии оценки объективного ответа при солидных опухолях)):

	Категория	Критерии
На основании целевых очагов поражения	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых очагов поражения. Любые патологические лимфатические узлы должны характеризоваться уменьшением по короткой оси до <10 мм.
	Частичный ответ (PR)	≥ 30% уменьшение суммы наибольшего диаметра (LD) целевых очагов поражений, принимая в качестве эталона исходную сумму LD
	Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая за эталон наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	≥ 20% (и ≥ 5 мм) увеличение суммы LD целевых очагов поражения, принимая в качестве эталона наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных во время испытания или при появлении одного или более новых поражений.
На основании нецелевых очагов поражения	CR	Исчезновение всех нецелевых очагов поражения и нормализация уровня онкомаркера. Все лимфатические узлы должны характеризоваться непатологическим размером (<10 мм по короткой оси).
	SD	Сохранение одного или более нецелевых очагов поражения и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных диапазонов значений.
	PD	Появление одного или более новых очагов поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых очагов поражения.

Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, предусмотренных в настоящем документе, эффективность лечения с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящем документе, такого как, например, тизотумаб-ведотин, и средства на основе платины, описанное в настоящем документе, такое как, например, карбоплатин, оценивают путем измерения частоты объективного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа представляет собой долю пациентов, у которых размер опухоли уменьшился на заданную величину и в течение минимального периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа основана на RECIST v1. 1. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 30-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 40-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 50-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 60-80%. Согласно одному варианту осуществления частоты

ре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере один год после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере два года после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере три года после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины составляет по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством и средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения средства на основе платины.

Г. Нежелательные явления

Согласно одному аспекту способ лечения рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки) с помощью конъюгатов антитела к ТФ с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, таких как, например, тизотумаб-ведотин, и средства на основе платины, описанного в настоящем документе, такого как, например, карбоплатин, приводит к развитию у субъекта одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, которые развиваются у субъекта, представляют собой следующее: усиление кровотечения, кровоизлияние, нарушение функции печени (например, повышенное содержание ферментов печени), мукозит, нейтропения, фебрильная нейтропения, периферическая невропатия, снижение количества тромбоцитов, рвота, невропатия, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, симблефарон, связанные с инфузией реакции или общее ухудшение здоровья, или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, которые развиваются у субъекта, представляют собой следующее: анемия, боль в животе, кровоизлияние, гипокалиемия, гипонатриемия, носовое кровотечение, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, снижение количества тромбоцитов, периферическая невропатия или общее ухудшение физического здоровья, или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой

смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъекту вводят лечение с помощью дополнительного терапевтического средства для устранения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой подушечки для охлаждения глаз (например, маска для кожи вокруг глаз THERA PEARL или подобная). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой повторяющуюся связанную с инфузией реакцию, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистаминное средство, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой колоннестимулирующий фактор (G-CSF). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, и дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, и дополнительное средство представляет собой замену гормона щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

Согласно одному аспекту субъект, которого лечат с помощью конъюгатов антитела к TF с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, таких как, например, тизотумаб-ведотин, и средства на основе платины, описанного в настоящем документе, такого как, например, карбоплатин, подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений субъект подвержен риску развития следующего: усиление кровотечения, кровоизлияние, нарушение функции печени (например, повышенное содержание ферментов печени), мукозит, нейтропения, фебрильная нейтропения, периферическая невропатия, снижение количества тромбоцитов, рвота, невропатия, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, симблефарон, связанные с инфузией реакции, или общее ухудшение здоровья, или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, риску развития которых подвержен субъект, представляет собой следующее: анемия, боль в животе, кровоизлияние, гипокалиемия, гипонатриемия, носовое кровотечение, утомляемость, тошнота, алопеция, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, снижение количества тромбоцитов, периферическая невропатия, или общее ухудшение физического здоровья, или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее сред-

ство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъекту вводят лечение с помощью дополнительного терапевтического средства для предотвращения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой подушечки для охлаждения глаз (например, маска для области вокруг глаз THERA PEARL или подобная). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой повторяющуюся связанную с инфузией реакцию, и дополнительное средство представляет собой антигистаминное средство, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное средство представляет собой колониестимулирующий фактор (G-CSF). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, и дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, и дополнительное средство представляет собой замена гормона щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

IV. Композиции

Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции и терапевтические составы), содержащие любой из конъюгатов антитела к TF с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, такой как, например, тизотумаб-ведотин, и/или средство на основе платины, описанное в настоящем документе, такое как, например, карбоплатин.

Терапевтические составы получают для хранения путем смешивания ингредиента с требуемой степенью чистоты с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е изд., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают в себя буферы, антиоксиданты, включая в себя аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, изотонические добавки, стабилизаторы, комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); хелатирующие агенты, такие как EDTA и/или неионные поверхностно-активные вещества.

Буферы можно использовать для регулирования pH в диапазоне, который оптимизирует терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в концентрациях в диапазоне от около 50 мМ до около 250 мМ. Подходящие буферные агенты для применения в настоящем изобретении включают в себя как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, таких как Трис.

Консерванты можно добавлять для предотвращения роста микроорганизмов, и, как правило, они присутствуют в диапазоне от около 0,2% до 1,0% (мас./об.). Подходящие консерванты для применения в настоящем изобретении включают в себя хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония; тиомерсал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

Регуляторы тоничности, иногда называемые "стабилизаторами", могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. Когда их используют с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют "стабилизаторами", потому что они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым уменьшая возможность межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий. Регуляторы тоничности могут присутствовать в любом количестве от около 0,1% до около 25% по массе или от около 1% до около 5% по массе, с учетом относительных количеств других ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления регуляторы тоничности включают в себя многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

Дополнительные вспомогательные вещества включают в себя средства, которые могут служить одним или более из следующих: (1) объемобразующие средства, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) средства, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают в себя следующее: многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т.д.; органические сахара или сахар-

ные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактитол, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинизитол, галактоза, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстановители, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; белки с низкой молекулярной массой, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как рафиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

Неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как "смачивающие средства") могут присутствовать, чтобы способствовать солюбилизации терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от агрегации, вызываемой перемешиванием, что также позволяет подвергать состав воздействию поверхностного напряжения сдвига без денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от около 0,05 мг/мл до около 1,0 мг/мл или от около 0,07 мг/мл до около 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от около 0,001% до около 0,1% мас./об., или от около 0,01% до около 0,1% мас./об., или от около 0,01% до около 0,025% мас./об.

Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают в себя полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т.д.), полиоксамеры (184, 188 и т.д.), многоатомные спирты PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и др.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза. Анионные детергенты, которые можно использовать, включают в себя лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают в себя хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

Составы, содержащие конъюгат антитела к TF, описанный в настоящем документе, для применения в способах лечения, предусмотренных в настоящем документе, описаны в международной патентной публикации WO2015/075201. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, гистидин, сахарозу и D-маннит, причем состав характеризуется значением pH, составляющим около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством в концентрации, составляющей около 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей около 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей около 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей около 165 мМ, причем состав характеризуется значением pH, составляющим около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством в концентрации, составляющей 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей 165 мМ, причем состав характеризуется значением pH, составляющим 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб-ведотин в концентрации, составляющей 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей 165 мМ, причем состав характеризуется значением pH, составляющим 6,0.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотренным в настоящем документе, состав, содержащий описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF, не содержит поверхностно-активное вещество (т.е. не включает в себя поверхностно-активное вещество).

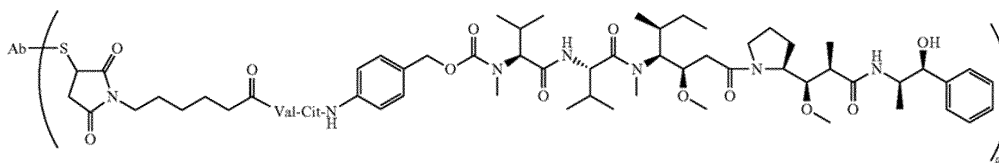
Для того, чтобы составы использовались для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны. Терапевтические композиции в настоящем документе, как правило, помещают в контейнер, имеющий порт для стерильного доступа, например, пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, которую можно проколоть иглой для подкожных инъекций.

Путь введения соответствует известным и общепринятым способам, таким как однократный или многократный болус или инфузия в течение длительного периода времени подходящим способом, например, инъекция или инфузия с помощью подкожно, внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутриартериального, внутриочагового или внутрисуставного пути, местное введение, ингаляция или средства замедленного или пролонгированного высвобождения.

Состав, описанный в настоящем документе, может также содержать более одного активного соединения, если это необходимо для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно соединения с дополнительными активностями, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Альтернативно или дополнительно композиция может содержать цитотоксическое средство, ци-

токин или средство, ингибирующее рост. Такие молекулы соответственно присутствуют в комбинации в количествах, эффективных для предполагаемой цели.

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим популяцию конъюгатов антитела к ТФ с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, как описано в настоящем документе, для применения в способе лечения рака шейки матки, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, причем конъюгаты антитела с лекарственным средством содержат линкер, прикрепленный к ММАЕ, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где r обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, и Ab означает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, такое как тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления r обозначает число от 3 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления среднее значение r в композиции составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, в которой r варьируется от 1 до 8 для конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой гомогенную популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, при этом каждый конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется одинаковым значением r .

Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, такой как, например, тизотумаб-ведотин, вводят совместно с композицией, содержащей средство на основе платины, как описано в настоящем документе, такое как, например, карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством, как описано в настоящем документе, вводят одновременно со средством на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины вводят субъекту с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно один час, например, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 30 минут, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 15 минут, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 10 минут, или с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины вводят субъекту с интервалом, составляющим меньше чем один час, например, с интервалом, составляющим меньше чем 30 минут, с интервалом, составляющим меньше чем 15 минут, с интервалом, составляющим меньше чем 10 минут, или с интервалом, составляющим меньше чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством вводят последовательно со средством на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и средство на основе платины вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с ин-

тины вводят одновременно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное означает, что конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средство на основе платины и одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно один час, например, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 30 минут, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 15 минут, с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 10 минут, или с интервалом, составляющим меньше чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное означает, что конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средство на основе платины и одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом, составляющим меньше чем один час, например, с интервалом, составляющим меньше чем 30 минут, с интервалом, составляющим меньше чем 15 минут, с интервалом, составляющим меньше чем 10 минут, или с интервалом, составляющим меньше чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средство на основе платины вводят последовательно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средство на основе платины и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 недели, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 недели, или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средство на основе платины вводят до введения одного или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят до введения конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средства на основе платины.

V. Готовые изделия и наборы

Согласно другому аспекту, предусмотрено готовое изделие или набор, которые содержат конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством, описанный в настоящем документе, такой как, например, тизотумаб-ведотин, и/или средство на основе платины, описанное в настоящем документе, такое как, например, карбоплатин. Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средства на основе платины в способах согласно настоящему изобретению. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления готовое изделие или набор содержит инструкции по применению конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средства на основе платины в способах лечения рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки) у субъекта, включающих введение субъекту эффективного количества конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством и/или средства на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак и рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак. Согласно

некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом на радикальное лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека.

Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как одно- или двухкамерные шприцы) и пробирки. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

Изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или вкладыш в упаковку, которые находятся на контейнере или прикреплены к нему и могут содержать указания по разведению и/или применению состава. На этикетке или вкладыше в упаковку может быть дополнительно указано, что состав применим или предназначен для подкожного, внутривенного (например, внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения рака у субъекта, такого как рак мочевого пузыря или рак шейки матки, описанный в настоящем документе (например, распространенный рак шейки матки, например рак шейки матки 3 степени или 4 степени или метастатический рак шейки матки). Контейнер, содержащий композицию, может представлять собой флакон для одноразового использования или флакон для многократного использования, что позволяет повторно вводить приготовленный состав. Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Готовое изделие или набор могут дополнительно включать в себя другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включая в себя другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковки с инструкциями по применению.

Готовое изделие или набор в настоящем документе необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, при этом конъюгат антитела к TF с лекарственным средством представляет собой первое лекарственное средство, и это изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку по лечению субъекта с помощью второго лекарственного средства в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления второе лекарственное средство представляет собой средство на основе платины, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или вкладыше в упаковку указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе.

Готовое изделие или набор в настоящем документе необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий третье лекарственное средство, при этом третье лекарственное средство предназначено для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений, причем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством представляет собой первое лекарственное средство, средство на основе платины представляет собой второе лекарственное средство, и это изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку для лечения субъекта третьим лекарственным средством в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или вкладыше в упаковку указано, что первое, второе и третье лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе, например, при этом на этикетке или вкладыше в упаковке указано, что конъюгат антитела к TF с лекарственным средством следует вводить первым, затем следует вводить средство на основе платины, а затем следует вводить третье лекарственное средство.

Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к TF с лекарственным средством и/или средство на основе платины присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Когда фармацевтический препарат вводят путем инъекции, может быть предоставлена, например, ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором, необязательно как часть набора, так чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать в себя при необходимости один или более различных общепринятых фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно специалистам в настоящей области техники. В набор также могут быть включены печатные инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток, с указанием количества компонентов для введения, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов.

VII. Иллюстративные варианты осуществления

Среди предусмотренных в настоящем документе вариантов осуществления:

1. Способ лечения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту средства на основе платины и конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом

или его функциональным производным.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг.

4. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

5. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0 мг/кг.

6. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

7. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-6, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

9. Способ согласно варианту осуществления 7, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.

10. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-9, при котором средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6.

11. Способ согласно варианту осуществления 10, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около AUC=5.

12. Способ согласно варианту осуществления 10, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC=5.

13. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-12, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

15. Способ согласно варианту осуществления 13, при котором средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.

16. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-15, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.

17. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-15, при котором рак представляет собой рак шейки матки.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, при котором субъект не является кандидатом на радикальное лечение.

19. Способ согласно варианту осуществления 18, при котором радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.

20. Способ согласно варианту осуществления 17, при котором субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.

21. Способ согласно одному из вариантов осуществления 17-20, при котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

22. Способ согласно одному из вариантов осуществления 17-21, при котором рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

24. Способ согласно варианту осуществления 22 или 23, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.

25. Способ согласно одному из вариантов осуществления 17-24, при котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

26. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-25, при котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

27. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-26, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

28. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-27, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи,

причем вариабельная область тяжелой цепи содержит следующее:

(i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и

(iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и причем варибельная область легкой цепи содержит следующее:

(i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;

(ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и

(iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT.

29. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-28, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

30. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-29, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

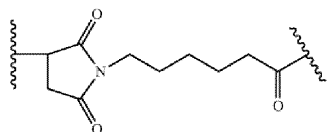
31. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-30, при котором антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

32. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-31, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

33. Способ согласно варианту осуществления 32, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

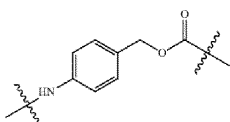
34. Способ согласно варианту осуществления 33, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



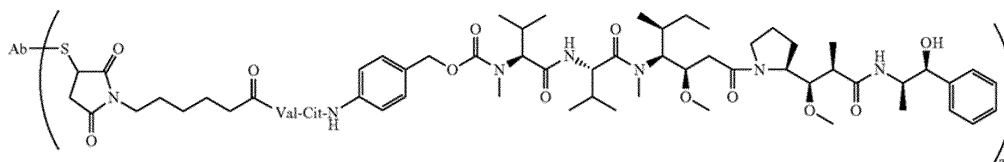
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



35. Способ согласно одному из вариантов осуществления 32-34, при котором линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

36. Способ согласно варианту осуществления 35, при котором линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

37. Способ согласно варианту осуществления 36, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

38. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-37, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

39. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-38, при котором путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

40. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-39, при котором средство на основе

платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

41. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-39, при котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

42. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-39, при котором средство на основе платины представляет собой цисплатин.

43. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-42, при котором путь введения для средства на основе платины является внутривенным.

44. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-43, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят последовательно.

45. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-43, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят одновременно.

46. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-45, при котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

47. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-46, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня.

48. Способ согласно варианту осуществления 47, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

49. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-48, при котором размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

50. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-49, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

51. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-50, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

52. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-51, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

53. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-52, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере при-

близительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

54. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-53, при котором субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

55. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-54, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

56. Способ согласно варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алопеция, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

57. Способ согласно варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

58. Способ согласно варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

59. Способ согласно варианту осуществления 54 или варианту осуществления 55, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

60. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-59, при котором субъект представляет собой человека.

61. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-60, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

62. Способ согласно одному из вариантов осуществления 1-61, при котором средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

63. Набор, содержащий следующее:

(а) дозировка в диапазоне от около AUC=4 до около AUC=6 средства на основе платины;

(b) дозировка в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и

(с) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антитела с лекарственным средством в соответствии со способом согласно одному из вариантов осуществления 1-62.

64. Набор согласно варианту осуществления 63, в котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

65. Набор согласно варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, в котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

66. Конъюгат антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, для применения при лечении рака у субъекта, причем конъюгат антитела с лекарственным средством предназначен для введения или его следует вводить в комбинации со средством на основе платины, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

67. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 66, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.

68. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 67, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг.

69. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 67, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

70. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 67, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0

мг/кг.

71. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 67, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

72. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-71, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

73. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 72, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

74. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 72, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.

75. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-74, причем средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6.

76. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 75, причем средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около AUC=5.

77. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 75, причем средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC=5.

78. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-77, причем средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

79. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 78, причем средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

80. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 78, причем средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.

81. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-80, причем рак представляет собой рак мочевого пузыря.

82. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-80, причем рак представляет собой рак шейки матки.

83. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 82, причем субъект не является кандидатом на радикальное лечение.

84. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 83, причем радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.

85. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 82, причем субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.

86. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 82-85, причем рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденоквадрозную карциному или плоскоклеточную карциному.

87. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 82-86, причем рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.

88. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 87, причем распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

89. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 87 или 88, причем распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.

90. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 82-89, причем рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

91. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-90, в котором монометилауристин представляет собой монометилауристин E (ММАЕ).

92. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-91, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

93. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-92, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
- причем вариабельная область легкой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT.

94. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-93, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

95. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-94, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

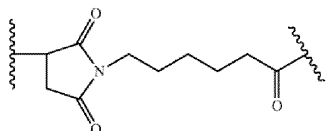
96. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-95, в котором антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

97. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-96, причем конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

98. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 97, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

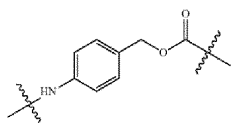
99. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 98, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -MC-VC-PAB-, где:

а) MC представляет собой:



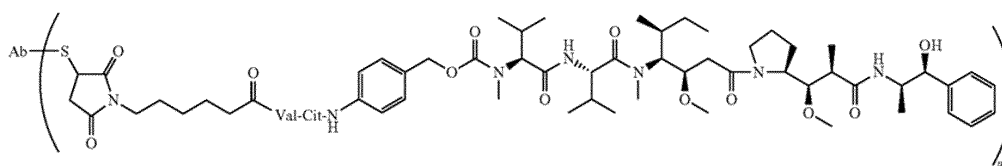
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) PAB представляет собой:



100. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 97-99, в котором линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

101. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 100, в котором линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

102. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществ-

ления 101, причем среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

103. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-102, причем конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

104. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-103, причем путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

105. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-104, причем средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

106. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-104, причем средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

107. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-104, причем средство на основе платины представляет собой цисплатин.

108. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-107, причем путь введения для средства на основе платины является внутривенным.

109. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-108, причем средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят последовательно.

110. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-108, причем средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят одновременно.

111. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-110, причем по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

112. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-111, причем один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня.

113. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 112, причем один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

114. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-113, причем размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

115. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-114, причем частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

116. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-115, причем субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным

средством и средства на основе платины.

117. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-116, причем субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

118. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-117, причем продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

119. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-118, причем субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

120. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-119, причем субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

121. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 120, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

122. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 120, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

123. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 120, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

124. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 120, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

125. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-124, причем субъект представляет собой человека.

126. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-125, причем конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

127. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения согласно одному из вариантов осуществления 66-126, причем средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

128. Применение конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, причем лекарственное средство предназначено для применения в комбинации со средством на основе платины, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилаурастином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

129. Применение согласно варианту осуществления 128, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.
130. Применение согласно варианту осуществления 129, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг.
131. Применение согласно варианту осуществления 129, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.
132. Применение согласно варианту осуществления 129, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0 мг/кг.
133. Применение согласно варианту осуществления 129, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.
134. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-133, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.
135. Применение согласно варианту осуществления 134, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.
136. Применение согласно варианту осуществления 134, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.
137. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-136, при котором средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6.
138. Применение согласно варианту осуществления 137, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около AUC=5.
139. Применение согласно варианту осуществления 137, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC=5.
140. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-139, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.
141. Применение согласно варианту осуществления 140, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.
142. Применение согласно варианту осуществления 140, при котором средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.
143. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-142, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.
144. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-142, при котором рак представляет собой рак шейки матки.
145. Применение согласно варианту осуществления 144, причем субъект не является кандидатом на радикальное лечение.
146. Применение согласно варианту осуществления 145, при котором радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.
147. Применение согласно варианту осуществления 144, при котором субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.
148. Применение согласно одному из вариантов осуществления 144-147, при котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.
149. Применение согласно одному из вариантов осуществления 144-148, при котором рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.
150. Применение согласно варианту осуществления 149, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.
151. Применение согласно варианту осуществления 149 или 150, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.
152. Применение согласно одному из вариантов осуществления 144-151, при котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.
153. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-152, при котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).
154. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-153, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.
155. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-154, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит следующее:
- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
 причем вариабельная область легкой цепи содержит следующее:

(i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;

(ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и

(iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT.

156. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-155, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

157. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-156, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

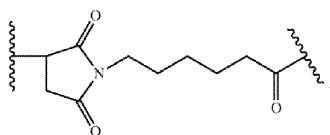
158. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-157, при котором антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

159. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-158, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

160. Применение согласно варианту осуществления 159, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

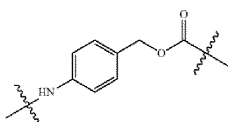
161. Применение согласно варианту осуществления 160, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -MC-vc-PAB-, где:

a) MC представляет собой:



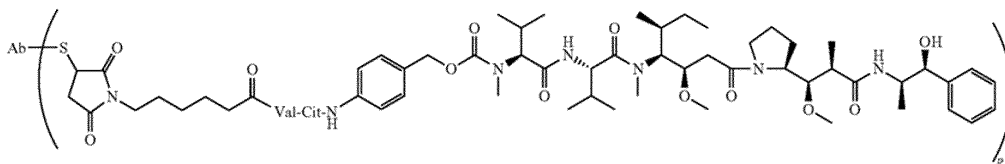
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



162. Применение согласно одному из вариантов осуществления 159-161, при котором линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

163. Применение согласно варианту осуществления 162, при котором линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

164. Применение согласно варианту осуществления 163, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

165. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-164, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

166. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-165, при котором путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

167. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-166, при котором средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

168. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-166, при котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

169. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-166, при котором средство на основе платины представляет собой цисплатин.

170. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-169, при котором путь введения для средства на основе платины является внутривенным.

171. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-170, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят последовательно.

172. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-170, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят одновременно.

173. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-172, при котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

174. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-173, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня.

175. Применение согласно варианту осуществления 174, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

176. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-175, при котором размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

177. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-176, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

178. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-177, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

179. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-178, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

180. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-179, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере прибли-

зительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

181. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-180, при котором субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

182. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-181, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

183. Применение согласно варианту осуществления 181 или варианту осуществления 182, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

184. Применение согласно варианту осуществления 181 или варианту осуществления 182, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

185. Применение согласно варианту осуществления 181 или варианту осуществления 182, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

186. Применение согласно варианту осуществления 181 или варианту осуществления 182, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

187. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-186, при котором субъект представляет собой человека.

188. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-187, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

189. Применение согласно одному из вариантов осуществления 128-188, при котором средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

190. Средство на основе платины для применения при лечении рака у субъекта, причем средство на основе платины предназначено для введения или его следует вводить в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

191. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 190, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.

192. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 191, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг.

193. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 191, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

194. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 191, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0 мг/кг.

195. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 191, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

196. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-195, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

197. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 196, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

198. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 196, причем

конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.

199. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-198, причем средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6.

200. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 199, причем средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около AUC=5.

201. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 199, причем средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC=5.

202. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-201, причем средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

203. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 202, причем средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

204. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 202, причем средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.

205. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-204, причем рак представляет собой рак мочевого пузыря.

206. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-204, причем рак представляет собой рак шейки матки.

207. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 206, причем субъект не является кандидатом на радикальное лечение.

208. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 207, причем радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.

209. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 206, причем субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.

210. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 206-209, причем рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

211. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 206-210, причем рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.

212. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 211, причем распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

213. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 211 или 212, причем распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.

214. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 206-213, причем рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

215. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-214, причем монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).

216. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-215, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

217. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-216, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT.

218. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-217, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

219. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления

190-218, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

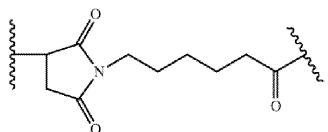
220. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-219, причем антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

221. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-220, причем конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монотилауростатином.

222. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 221, причем линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

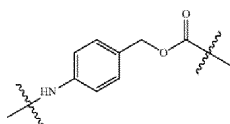
223. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 222, причем расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -MC-vc-PAB-, где:

a) MC представляет собой:



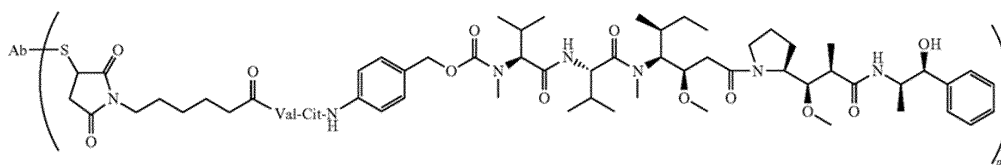
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



224. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 221-223, причем линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

225. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 224, причем линкер прикреплен к MMAE), причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

226. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 225, причем среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

227. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-226, причем конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

228. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-227, причем путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

229. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-228, причем средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и надаплатина.

230. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-228, причем средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

231. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-228, причем средство на основе платины представляет собой цисплатин.

232. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-231, причем путь введения для средства на основе платины является внутривенным.

233. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-232, причем средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят

тельно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

243. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-242, причем субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

244. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-243, причем субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

245. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 243 или варианту осуществления 244, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алопеция, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

246. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 243 или варианту осуществления 244, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

247. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 243 или варианту осуществления 244, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

248. Средство на основе платины для применения согласно варианту осуществления 243 или варианту осуществления 244, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

249. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-248, причем субъект представляет собой человека.

250. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-249, причем конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

251. Средство на основе платины для применения согласно одному из вариантов осуществления 190-250, причем средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

252. Применение средства на основе платины для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, причем лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

253. Применение согласно варианту осуществления 252, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.

254. Применение согласно варианту осуществления 253, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 1,3 мг/кг.

255. Применение согласно варианту осуществления 253, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

256. Применение согласно варианту осуществления 253, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей около 2,0 мг/кг.

257. Применение согласно варианту осуществления 253, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

258. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-257, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

259. Применение согласно варианту осуществления 258, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

260. Применение согласно варианту осуществления 258, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.

261. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-260, при котором средство на основе платины вводят в дозе от около AUC=4 до около AUC=6.

262. Применение согласно варианту осуществления 261, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей около $AUC=5$.

263. Применение согласно варианту осуществления 261, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей $AUC=5$.

264. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-263, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждую неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели.

265. Применение согласно варианту осуществления 264, при котором средство на основе платины вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

266. Применение согласно варианту осуществления 264, при котором средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.

267. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-266, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.

268. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-266, при котором рак представляет собой рак шейки матки.

269. Применение согласно варианту осуществления 268, при котором субъект не является кандидатом на радикальное лечение.

270. Применение согласно варианту осуществления 269, при котором радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.

271. Применение согласно варианту осуществления 268, при котором субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.

272. Применение согласно одному из вариантов осуществления 268-271, при котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

273. Применение согласно одному из вариантов осуществления 268-272, при котором рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.

274. Применение согласно варианту осуществления 273, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

275. Применение согласно варианту осуществления 273 или 274, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.

276. Применение согласно одному из вариантов осуществления 268-275, при котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

277. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-276, при котором монотилауристатин представляет собой монотилауристатин Е (ММАЕ).

278. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-277, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

279. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-278, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит варируемую область тяжелой цепи и варируемую область легкой цепи, причем варируемая область тяжелой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
- причем варируемая область легкой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT.

280. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-279, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и варируемую область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

281. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-280, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и варируемую область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

282. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-281, при котором антитело к TF

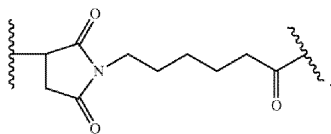
конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

283. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-282, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

284. Применение согласно варианту осуществления 283, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

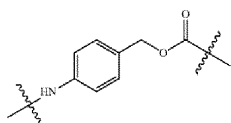
285. Применение согласно варианту осуществления 284, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



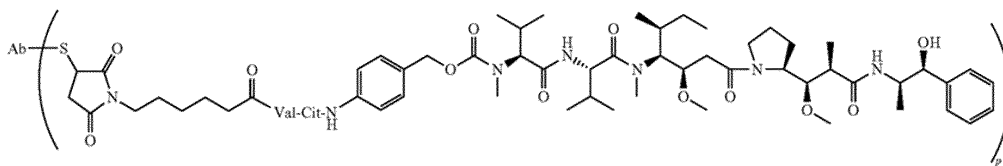
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



286. Применение согласно одному из вариантов осуществления 283-285, при котором линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

287. Применение согласно варианту осуществления 286, при котором линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MS-vc-PAV-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

288. Применение согласно варианту осуществления 287, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

289. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-288, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

290. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-289, при котором путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

291. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-290, при котором средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

292. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-290, при котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

293. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-290, при котором средство на основе платины представляет собой цисплатин.

294. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-293, при котором путь введения для средства на основе платины является внутривенным.

295. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-294, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят последовательно.

296. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-294, при котором средство на основе платины и конъюгат антитела с лекарственным средством вводят одновременно.

297. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-296, при котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около

80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

298. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-297, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня.

299. Применение согласно варианту осуществления 298, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

300. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-299, при котором размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

301. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-300, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

302. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-301, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

303. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-302, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

304. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-303, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

305. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-304, при котором субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

306. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-305, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

307. Применение согласно варианту осуществления 305 или варианту осуществления 306, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алопеция, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диа-

рея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

308. Применение согласно варианту осуществления 305 или варианту осуществления 306, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

309. Применение согласно варианту осуществления 305 или варианту осуществления 306, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

310. Применение согласно варианту осуществления 305 или варианту осуществления 306, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

311. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-310, при котором субъект представляет собой человека.

312. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-311, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

313. Применение согласно одному из вариантов осуществления 252-311, при котором средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

Настоящее изобретение будет понято в более полном объеме со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в настоящей области техники и должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Пример 1: Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации со средством на основе платины в модели рака шейки матки на мышах

Тизотумаб-ведотин представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, содержащий антитело, которое связывается с тканевым фактором (TF), расщепляемый протеазой линкер и разрушающее микротрубочки средство ММАЕ. TF представляет собой белок, аномально экспрессирующийся в большом количестве опухолей, включая в себя рак шейки матки, и ассоциирован с плохим прогнозом. См. Förster Y et al. *Clin Chim Acta*. 364(1-2): 12-21, 2006 и Cocco E et al. *BMC Cancer*. 11:263, 2011. Тизотумаб-ведотин селективно нацелен на TF для доставки клинически подтвержденной токсической нагрузки к опухолевым клеткам. См. Breij EC et al. *Cancer Res*. 74(4): 1214-1226, 2014 и Chu AJ. *Int J Inflam*. 2011; 2011. doi: 10.4061/2011/367284.

Цисплатин, средство на основе платины, используют в комбинации с паклитакселом, ингибитором микротрубочек, в качестве стандартного варианта лечения для лечения стадии IVB, рецидивирующей или персистирующей карциномы шейки матки. См. Kitagawa R et al., *J Clin Oncol.*, 33:2129-2135, 2015. Комбинацию тизотумаб-ведотина со средством на основе платины, таким как цисплатин, оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы

Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином оценивали на модели у мышей с полученным от пациента ксенотрансплантатом (PDX) на бестимусных мышах BALB/c (Crown Bioscience Inc.).

Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от пациентов с раком. Установление и получение характеристик модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали приблизительно от трех до пяти раз до установления стабильной структуры роста. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-3 мм и помещали в физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали PDX-модель рака шейки матки (модель ксенотрансплантата шейки матки NuPrime® CV1248 [R4P5]; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, и объем опухоли рассчитывали как $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. Когда опухоли достигли объема 200 мм^3 , мышам случайным образом разделили на 11 групп (7-8 мышей на группу лечения). Мышам вводили следующие внутривенные инъекции: 1) тизотумаб-ведотин отдельно на уровне дозы, составляющей 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг или 4 мг/кг, вводимый в день 0 и день 7 лечения; 2) цисплатин отдельно в дозе, составляющей 4 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14 лечения; 3) тизотумаб-ведотин на уровне дозы, составляющей 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг или 4 мг/кг, вводимый в день 0 и день 7 лечения в комбинации с цисплатин в дозе, составляющей 4 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14 лечения; 4) изотипический контроль IgG1 в дозе, составляющей 4 мг/кг, вводимый в день 0 и день 7 лечения; или 5) кон-

троль IgG1-ММАЕ в дозе, составляющей 4 мг/кг, вводимый в день 0 и день 7 лечения. Наблюдали за мышами на предмет выявления клинических признаков болезни. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых (IVC) клетках, по четыре или пять мышей на клетку, и идентифицировали с помощью ушных бирок.

Чтобы определить, наблюдались ли статистически значимые различия между объемами опухолей в контрольных группах и группах лечения, объемы опухоли в группах лечения сравнивали с таковыми в контрольной группе (например, группы лечения по сравнению с контролем IgG1-ММАЕ) с использованием анализа Манна-Уитни в последний день, когда все группы являлись интактными, т.е. на 38-й день. Для анализа выживаемости (пороговое значение объема опухоли составляло 1000 мм³). Анализ Кокса-Мантела проводили на графиках Каплана-Мейера с пороговым значением, установленным при объеме опухоли > 1000 мм³.

Результаты

Лечение с помощью тизотумаб-ведотина отдельно эффективно ингибировало рост опухоли (фиг. 1А-С) и увеличивало выживаемость (фиг. 1D и 1E) в модели рака шейки матки у мышей, как в дозе 2 мг/кг, так и в дозе 4 мг/кг. Лечение с помощью цисплатина отдельно также ингибировало рост опухоли (фиг. 1А-С) и увеличивало выживаемость (фиг. 1D и 1E). Лечение с помощью 2 мг/кг или 4 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином усиливало противоопухолевую активность по сравнению с тизотумаб-ведотином отдельно или цисплатином отдельно (фиг. 1А-Е).

Таблица А
Статистический анализ

	Критерий Манна-Уитни День 38 р-значение	Критерий Кокса-Мантела р-значение
Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Цисплатин, 4 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	< 0,05	0,008
Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг по сравнению с тизотумаб-ведотином, 4 мг/кг	< 0,01	0,001
Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг по сравнению с цисплатином, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг по сравнению с тизотумаб-ведотином, 2 мг/кг	< 0,01	0,007
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг по сравнению с цисплатином, 4 мг/кг	< 0,001	0,000

Пример 2: Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации со средством на основе платины в модели рака мочевого пузыря у мышей

Комбинацию тизотумаб-ведотина со средством на основе платины, таким как цисплатин, оценивали в настоящем документе для лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином оценивали в модели PDX у мышей у самок бестимусных мышей Crl:NMRI-Foxn1^{nu} (Envigo RMS SARL, Франция) (Charles River Discovery Research Services). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от пациентов с раком. Установление и получение характеристик модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали приблизительно от трех до пяти раз до установления стабильной структуры роста. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-3 мм и помещали в физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали модель PDX рака мочевого пузыря (модель с ксенотрансплантатом мочевого пузыря BXF1036; Charles River Discovery Research Services). Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, и объем опухоли рассчитывали как 0,52 × длина × ширина². Когда опухоли достигли объема 50-250 мм³, мышей случайным образом разделили на 5 групп. Мыши получали следующее лечение: 1) тизотумаб-ведотин отдельно на уровне дозы, составляющей 0,5 мг/кг, вводимый в день 1 лечения; 2) цисплатин отдельно в дозе, составляющей 2 мг/кг, вводи-

мый в день 1 и день 8 лечения; 3) тизотумаб-ведотин на уровне дозы, составляющей 0,5 мг/кг, вводимый в день 1 лечения в комбинации с цисплатин в дозе, составляющей 2 мг/кг, вводимый в день 1 и день 8 лечения; 4) изотипический контроль IgG1 в дозе, составляющей 0,5 мг/кг, вводимый в день 1 лечения; или 5) контроль IgG1-ММАЕ в дозе, составляющей 0,5 мг/кг, вводимый в день 1 лечения. Каждый из следующего: изотипический контроль IgG1, контроль IgG1-ММАЕ и тизотумаб-ведотин, находился в PBS, и их вводили внутривенно. Цисплатин находился в 0,9% NaCl, и его вводили подкожно. Наблюдали за мышами на предмет выявления клинических признаков болезни. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых (IVC) клетках, максимум по пять мышей на клетку, и идентифицировали с помощью ушных бирок.

Чтобы определить, наблюдались ли статистически значимые различия между объемами опухолей в контрольных группах и группах лечения, объемы опухолей в группах лечения сравнивали с таковыми в контрольных группах (например, контроль IgG1-ММАЕ, тизотумаб-ведотин отдельно или цисплатин отдельно) с использованием анализа Манна-Уитни в последний день, когда все группы были интактными, т.е. день 25. Статистический анализ разницы между группами, получавшими тизотумаб-ведотин в комбинации с цисплатином, и группами, получавшими либо только тизотумаб-ведотин, либо только цисплатин, выполняли на 32-й день.

Прогрессирование опухоли наносили на график Каплана-Мейера, с пороговым значением, установленным при объеме опухоли > 500 мм³. Кривые Каплана-Мейера для мышей, которые получали лечение с помощью тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатином сравнивали с мышами, которые получали лечение с помощью контроля IgG1-ММАЕ, тизотумаб-ведотина отдельно или цисплатина отдельно с использованием анализа Кокса-Мантела на графиках Каплана-Мейера.

Результаты

Лечение с помощью тизотумаб-ведотина отдельно эффективно ингибировало рост опухоли (фиг. 2A-C) и увеличивало выживаемость (фиг. 2D) в модели PDX рака мочевого пузыря. Лечение с помощью цисплатина отдельно (фиг. 2A-C) также ингибировало рост опухоли и увеличивало выживаемость (фиг. 2D). Лечение с помощью тизотумаб-ведотина в комбинации с цисплатин усиливало противоопухолевую активность в модели PDX рака мочевого пузыря по сравнению с тизотумаб-ведотином отдельно или цисплатином отдельно (фиг. 2A-D). Результаты статистических анализов показаны в табл. В.

Таблица В
Статистический анализ

	Критерий Манна-Уитни р-значение	Критерий Кокса-Мантела р-значение
Критерий Манна-Уитни, день 25		
Тизотумаб-ведотин (0,5 мг/кг) по сравнению с IgG1-ММАЕ (0,5 мг/кг)	< 0,001	< 0,0001
Цисплатин (2 мг/кг) по сравнению с IgG1-ММАЕ (0,5 мг/кг)	< 0,0001	< 0,01
Тизотумаб-ведотин + цисплатин по сравнению с IgG1-ММАЕ	< 0,0001	< 0,0001
Критерий Манна-Уитни, день 32		
Тизотумаб-ведотин + цисплатин по сравнению с тизотумаб-ведотином	0,0089	0,011
Тизотумаб-ведотин + цисплатин по сравнению с цисплатином	<0,001	<0,0001

Пример 3: Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации со средством на основе платины в модели рака шейки матки на мышах

Комбинацию тизотумаб-ведотина со средством на основе платины, таким как карбоплатин, оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы

Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с карбоплатином оценивали на модели у мышей с полученным от пациента ксенотрансплантатом (PDX) на бестимусных мышах BALB/c (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от пациентов с раком. Установление и получение характеристик модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-4 мм и помещали в фи-

зиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали PDX-модель рака шейки матки (модель ксенотрансплантата шейки матки HuPrime® CV1248 [P3]; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, и объем опухоли рассчитывали как $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. Когда опухоли достигли объема 150 мм^3 , мышей случайным образом разделили на 7 групп (10 мышей на группу лечения). День рандомизации обозначали как день 0. Мышам вводили следующие внутривенные инъекции: 1) тизотумаб-ведотин отдельно на уровне дозы, составляющей 2 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14; 2) карбоплатин (Selleck Chemicals, № по кат. S121511) отдельно в дозе, составляющей 40 мг/кг или 80 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14; 3) тизотумаб-ведотин на уровне дозы, составляющей 2 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14 в комбинации с карбоплатин в дозе, составляющей 40 мг/кг или 80 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14; 4) изотипический контроль IgG1 в дозе, составляющей 2 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14; или 5) контроль IgG1-MMAE в дозе, составляющей 2 мг/кг, вводимый в день 0, день 7 и день 14. Наблюдали за мышами на предмет выявления клинических признаков болезни. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых (IVC) клетках, максимум по пять мышей на клетку, и идентифицировали с помощью ушных бирок. Чтобы определить, наблюдались ли статистически значимые различия между объемами опухолей в контрольных группах и группах лечения, объемы опухолей в группах лечения сравнивали с таковыми в контрольных группах (например, группы лечения по сравнению с контролем IgG1-MMAE) и группы комбинированного лечения сравнивали с группами, получившими лечение с помощью любого из соединений отдельно, с использованием анализа Манна-Уитни в последний день, когда все группы были интактными, т.е. день 20. Для анализа времени выживаемости без прогрессирования (пороговое значение размера опухоли - 750 мм^3) выполняли анализ Кокса-Мантела на графиках Каплана-Мейера.

Лечение с помощью 2 мг/кг тизотумаб-ведотина отдельно эффективно ингибировало рост опухоли (фиг. 3А и 3В) в модели PDX рака шейки матки у мышей. Лечение с помощью карбоплатина отдельно в дозе, составляющей 40 или 80 мг/кг, не ингибировало рост опухоли (фиг. 3А и 3В). Лечение с помощью 2 мг/кг тизотумаб-ведотина в комбинации с 40 мг/кг карбоплатином эффективно усиливало противоопухолевую активность по сравнению с карбоплатином отдельно (фиг. 3А и 3В). Комбинация 2 мг/кг тизотумаб-ведотина и 80 мг/кг карбоплатина эффективно усиливала противоопухолевую активность по сравнению с карбоплатином отдельно или тизотумаб-ведотином отдельно. Все комбинации усиливали время выживаемости без прогрессирования (пороговое значение размера опухоли - 750 мм^3) по сравнению со средствами отдельно (фиг. 3С). Результаты статистических анализов показаны в табл. С.

Таблица С
Статистический анализ

	Средний объем опухоли	Процентное отношение мышей с объемом опухоли < 750 мм^3
	Критерий Манна-Уитни день 20 Р-значение	Критерий Кокса-Мантела Р-значение
Тизотумаб-ведотин по сравнению с IgG1-MMAE	0,0068	0,171
Карбоплатин, 40 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	0,5787	0,340
Карбоплатин, 80 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	0,1716	0,900
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	< 0,0001	0,019

Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	< 0,0001	0,003
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг по сравнению с тизотумаб-ведотином	0,0524	0,029
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг по сравнению с карбоплатином, 40 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг по сравнению с тизотумаб-ведотином	0,0011	0,000
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг по сравнению с карбоплатином, 80 мг/кг	< 0,0001	0,000

Пример 4: Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации с карбоплатином в модели рака шейки матки с ксенотрансплантатом у мышей

Комбинацию тизотумаб-ведотина со средством на основе платины карбоплатином оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы

Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с карбоплатином оценивали на модели у мышей с полученным от пациента ксенотрансплантатом (PDX) на бестимусных мышцах NMRI nu/nu (модель CEXF633). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от пациентов с раком. Установление и получение характеристик модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали приблизительно от трех до пяти раз до установления стабильной структуры роста. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 3-4 мм и помещали в физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS) до подкожной имплантации. Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, и объем опухоли рассчитывали как $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. Когда опухоли достигли объема 50-250 мм³, мышам случайным образом разделили на 7 групп по 10 мышей на группу лечения. Мышам вводили следующее лечение, причем все дозы вводили раз в неделю в течение 4 недель (QWx4): 1) тизотумаб-ведотин отдельно в дозе, составляющей 2 мг/кг (внутривенно); 2) карбоплатин отдельно в дозе, составляющей 40 мг/кг (внутрибрюшинно); 3) тизотумаб-ведотин в дозе, составляющей 2 мг/кг (внутривенно) в комбинации с карбоплатином в дозе, составляющей 40 мг/кг (внутрибрюшинно); 4) изотипический контроль IgG1 в дозе, составляющей 2 мг/кг (внутривенно); или 5) контроль IgG1-MMAE в дозе, составляющей 2 мг/кг (внутривенно). Средний объем опухоли наносили на график в зависимости от группы лечения (фиг. 4A). Чтобы определить, наблюдались ли статистически значимые различия между объемами опухолей в контрольных группах и группах лечения, объемы опухолей в группах лечения сравнивали с использованием анализа Манна-Уитни в последний день, когда все группы были интактными (табл. D). Комбинированное лечение с помощью тизотумаб-ведотина и карбоплатина являлось значимо более эффективным, чем группы лечения с помощью отдельных средств в обеих моделях, о чем свидетельствует значимое снижение размера опухоли у мышей, которые получили комбинированное лечение. Анализ выживаемости без прогрессирования (с использованием порогового значения размера опухоли - 750 мм³) продемонстрировал пролонгированную выживаемость без прогрессирования группы, получавшей комбинацию, по сравнению с лечением средством отдельно (анализ Кокса-Мантела; фиг. 4B; табл. D.)

Таблица D
Статистический анализ

Сравниваемые группы лечения	День анализа	Объем опухоли	Анализ Каплана-Мейера в отношении

				выживаемости без прогрессирования	
				Критерий Манна-Уитни Р-значение	Критерий Кокса-Мантела Р-значение
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	по сравнению с	IgG1-b12-ММАЕ, 2 мг/кг	День 41	<0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	по сравнению с	Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг	День 69	<0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	по сравнению с	Карбоплатин, 40 мг/кг	День 69	<0,0001	0,004

Пример 5: Испытание фазы II тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации со средством на основе платины при рецидивирующем в первый раз раке шейки матки или раке шейки матки IVB стадии

Испытание фазы I/II продемонстрировало устойчивую эффективность и управляемый профиль безопасности для 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотина, вводимого субъектам с рецидивирующим, повторяющимся и/или метастатическим раком шейки матки (NCT02001623). Эти предварительные данные свидетельствуют о положительном профиле риска для популяции с выраженной неудовлетворенной потребностью. Необходимы дальнейшие исследования применения тизотумаб-ведотина в качестве монотерапии и в комбинации с терапевтическими средствами (например, средством на основе платины) в более широкой когорте пациентов с раком шейки матки.

Эффективность, безопасность и переносимость 1,3 мг/кг или 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином, средством на основе платины, в качестве терапии первой линии у субъектов с рецидивирующим раком шейки матки или раком шейки матки стадии IVB оценивали в настоящем документе.

Способы

Это открытое многоцентровое испытание фазы II оценивает эффективность, безопасность и переносимость тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином у субъектов с рецидивирующей в первый раз или стадией IVB плоскоклеточной, аденосквамозной или аденокарциномой шейки матки, которые не поддаются радикальному лечению с помощью хирургического вмешательства и/или лучевой терапии и не получали ранее системную терапию по поводу рецидива заболевания или заболевания IVB стадии. Субъекты с рецидивирующим заболеванием, которые являются кандидатами на радикальное лечение посредством экзентерации таза, не допускаются к участию в испытании.

Субъектов симметрично распределяют в одну из четырех групп лечения. Распределение проводят таким образом, чтобы свести к минимуму дисбаланс по статусу заболевания (метастатический/рецидивирующий) и гистологии (плоскоклеточный/не плоскоклеточный). Подходящие для участия в испытании субъекты получали тизотумаб-ведотин 1,3 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотин 2,0 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотин 1,3 мг/кг Q3W + карбоплатин AUC 5 Q3W или тизотумаб-ведотин 2,0 мг/кг Q3W + карбоплатин AUC 5 Q3W. Циклы лечения проводят каждые 21 день (\pm 3 дня). Все компоненты лечения вводят внутривенно (в/в). В испытание включены приблизительно 60 человек в возрасте \geq 18 лет. Продолжительность испытания составляет приблизительно 7 лет. Критерии включения и критерии исключения субъектов, включенных в испытание, показаны в табл. 1.

Таблица 1

Перечень критериев включения и исключения

Критерии включения	<ul style="list-style-type: none">• Должен характеризоваться наличием рецидивирующей или относящейся к стадии IVB плоскоклеточной, аденосквамозной или аденокарциномной гистологии шейки матки, которые не поддаются радикальному лечению хирургическим путем и/или лучевой терапией.• Не должен получать предшествующую системную терапию по поводу рецидивирующего или относящегося к стадии IVB заболевания. <p><i>Примечание: Субъекты исключаются, если они являются кандидатами на радикальное лечение посредством экзентерации таза.</i></p> <p><i>Примечание: Химиотерапия, проводимая в адъювантном или неоадъювантном режиме или в сочетании с лучевой терапией, не считается предшествующей системной терапией.</i></p>
---------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Должен характеризоваться наличием исходного измеряемого заболевания согласно RECIST v1.1. <p><i>Примечание: Поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются измеримыми, если в них было продемонстрировано прогрессирование.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 18 лет на день подписания информированного согласия. • Приемлемая функция почек: рассчитанная (Кокрофта-Голта) скорость клубочковой фильтрации (GFR) > 50 мл/мин. • Приемлемая функция печени: <ul style="list-style-type: none"> ○ Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) (если опухоль/метастазы в печени присутствуют, то допускается ≤ 5 ULN); ○ Билирубин $\leq 1,5 \times$ ULN, если прямой билирубин не \leq ULN учреждения, за исключением субъектов с диагнозом синдром Жильбера, прямой билирубин $\leq 2 \times$ ULN. • Приемлемый гематологический статус: <ul style="list-style-type: none"> ○ Гемоглобин $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл). * ○ Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500/мкл ($1,5 \times 10^9$/л). ○ Количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л. <p><i>* Приемлемый гематологический статус должен быть соблюден без зависимости от эритропоэтина и без переливания эритроцитов (pRBC) в течение последних 2 недель.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Приемлемый статус коагуляции: <ul style="list-style-type: none"> ○ Для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию: <ul style="list-style-type: none"> - Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,25 \times$ ULN. - Международное нормализованное отношение (INR) $\leq 1,2$. ○ Для субъектов, получающих антикоагулянтную терапию: <ul style="list-style-type: none"> - aPTT $\leq 1,25 \times$ ULN - INR: (1) Субъекты, получающие антикоагулянтную терапию, требующие лабораторных оценок для титрования дозы (варфарин или другие витамин К-зависимые антикоагулянты), должны получать постоянную дозу (без активного титрования)
--	---

	<p>в течение как минимум 4 недель до первой запланированной дозы тизотумаб-ведотина, и для соответствия критериям INR должно составлять $\leq 2,5$.</p> <p>(2) Субъекты, принимающие антикоагулянты, которые не требуют лабораторных исследований для титрования дозы, должны иметь $INR \leq 1,2$ и не должны получать стабильную дозу в течение ≥ 4 недель до первой запланированной дозы исследуемого лекарственного средства.</p> <p>- Одновременное применение с профилактической целью ацетилсалициловой кислоты (ASA, например, аспирин) запрещено пациентам, получающим любой тип антикоагулянтной терапии.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Статус общего состояния согласно Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 или 1. • Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев. • Субъект женского пола имеет право участвовать, если она не беременна, не кормит грудью, не планирует зачать ребенка или не планирует сдать яйцеклетки для целей вспомогательного оплодотворения в течение запланированной продолжительности испытания и в течение не менее 6 месяцев после последнего ведения в испытании, и применяется хотя бы одно из следующих условий: <ul style="list-style-type: none"> ○ Не является женщиной детородного возраста (WOCBP) • WOCBP должна дать согласие на использование адекватной контрацепции во время и в течение 6 месяцев после введения последней дозы лечения в испытании. Адекватная контрацепция для женщин определяется как высокоэффективные методы контрацепции. В странах, где требуются два высокоэффективных метода контрацепции, это будет критерием включения. • Необходимо предоставить свежий образец из ранее не облученного поражения. Субъекты, для которых невозможно получить свежие образцы (например, из-за недоступной опухоли или из соображений безопасности), могут предоставить заархивированный образец вместо свежей ткани. <p><i>Примечание: Аспираты не принимаются.</i></p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Должны восстановиться от всех АЕ в связи с предыдущим лечением до \leq степени 1. Для испытания подходят пациенты с невропатией или алопецией \leq степени 2. • Должен быть готов и способен соблюдать запреты и ограничения, указанные в этом протоколе. • После получения устной и письменной информации об испытании субъекты должны предоставить подписанное информированное согласие перед выполнением любых связанных с испытанием действий.
<p>Критерии исключения</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Клинически значимый двусторонний гидронефроз, который нельзя уменьшить с помощью мочеточникового стента или чрескожного дренажа. • Имеются клинические признаки или симптомы желудочно-кишечной непроходимости и требуется парентеральная гидратация и/или питание. • Гематологические критерии: известные прошлые или текущие дефекты коагуляции, приводящие к повышенному риску кровотечения; диффузное альвеолярное кровоизлияние при васкулите; известный кровоточащий диатез; продолжающееся сильное кровотечение; травма с повышенным риском опасного для жизни кровотечения или тяжелая травма головы или внутричерепная операция в анамнезе в течение 8 недель после начала испытания. • Офтальмологические критерии: активное заболевание глазной поверхности на исходном уровне. Субъекты, у которых в анамнезе был рубцовый конъюнктивит или синдром Стивена Джонсона, не имеют права участвовать. • Сердечно-сосудистые критерии: клинически значимое заболевание сердца, включая в себя нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до обследования; любая история болезни с застойной сердечной недостаточностью (степень III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), любая история болезни со снижением фракции выброса сердца $<45\%$; заметное исходное удлинение интервала QT/QTc (например, повторная демонстрация интервала QTc > 450 мс), полная блокада левой ножки пучка Гиса

	<p>(определяемая как интервал $QRS \geq 120$ мс в форме блокады левой ножки пучка Гиса) или неполная блокада левой ножки пучка Гиса.</p> <ul style="list-style-type: none">• Другие виды рака: известные прошлые или текущие злокачественные новообразования, кроме диагноза включения в испытание, за исключением следующего: неинвазивная базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи; неинвазивный поверхностный рак мочевого пузыря; любой рак с полным ответом (CR) продолжительностью > 5 лет.• Известные активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит. Субъекты с ранее леченными метастазами в головной мозг могут участвовать при условии, что они рентгенологически стабильны (т.е. без признаков прогрессирования) в течение не менее 28 дней посредством повторной визуализации (обратите внимание, что повторная визуализация должна выполняться во время скрининга для испытания), субъекты должны быть клинически стабильными, и не должны нуждаться в лечении стероидами по меньшей мере за 14 дней до первой дозы лечения в испытании.• Предшествующая терапия:<ul style="list-style-type: none">○ Любое предшествующее лечение лекарственными средствами на основе ММАЕ.○ Получал ранее парааортальное облучение.○ Предшествующая лучевая терапия (за исключением парааортального облучения) в течение 2 недель (14 дней) после начала лечения в испытании. Субъекты должны были восстановиться от всех токсических воздействий, связанных с облучением, не нуждались в кортикостероидах и не болели лучевым пневмонитом. При паллиативном облучении (≤ 2 недель лучевой терапии) при заболеваниях, не связанных с ЦНС, допускается период «отмывки» в течение 1 недели.○ Получал предшествующую системную противораковую терапию, включая в себя исследуемые средства, в течение 4 недель (28 дней) до первой дозы лечения в испытании.• Хирургия/процедуры: серьезная операция в течение 4 недель (28 дней) или небольшая операция в течение 7 дней до первой дозы лечения в испытании. Субъекты должны адекватно восстановиться от токсичности и/или осложнений, вызванных вмешательством, до
--	--

	<p>начала лечения в испытании. Субъекты, у которых на период лечения запланировано серьезное хирургическое вмешательство, также должны быть исключены из испытания.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Другое: продолжающееся серьезное неконтролируемое состояние; клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, требующая внутривенного или перорального (ПО) лечения с помощью антимикробной терапии, заканчивающейся менее чем за 7 дней до первого лечения в испытании. • Имеет непереносимость тизотумаб-ведотина или его вспомогательных веществ и тяжелую гиперчувствительность к карбоплатину. • Имеет в анамнезе или существующие факты, свидетельствующие о любом состоянии, терапии или лабораторных отклонениях, которые могут исказить результаты испытания, помешать участию субъекта в течение всего периода испытания, или же по мнению лечащего исследователя участие в испытании не в лучших интересах для субъекта. • Имеет известные психические расстройства или расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, которые мешают выполнять требования испытания. • WOCBP, у которой есть положительный тест на беременность (например, в течение 72 часов) до лечения. Если анализ мочи положительный или не может быть подтвержден как отрицательный, потребуется сывороточный тест на беременность. Субъекты, находящиеся в постменопаузе или постоянно стерилизованные, могут считаться не имеющими репродуктивного потенциала.
--	--

Карбоплатин предоставляется в виде раствора для внутривенной инфузии. Он доставляется в виде 1-часовой инфузии с дозировкой AUC 5 мг/мл в минуту. Расчетная дозировка карбоплатина будет основана на скорости клубочковой фильтрации субъекта (GFR в мл/мин) и целевой площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC в мг/мл мин) согласно Калверту. GFR можно оценить по расчетному клиренсу креатинина или на основе местных стандартов данного учреждения. Субъектам, у которых изменение массы тела составляет $\geq 10\%$ от исходного уровня или у которых наблюдается почечная токсичность CTCAE ≥ 2 степени (креатинин сыворотки $> 1,5 \times \text{ULN}$), требуется пересчет дозы карбоплатина для последующих циклов. Субъекты должны получать премедикацию для карбоплатина в соответствии со стандартами медицинского обслуживания данного учреждения. Введение тизотумаб-ведотина путем внутривенной инфузии начинают по меньшей мере через 30 минут после введения карбоплатина. Лиофилизированные флаконы, содержащие 40 мг тизотумаб-ведотина, хранят в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Тизотумаб-ведотин разводят в 4 мл воды, что приводит к получению приготовленного раствора, содержащего 10 мг/мл тизотумаб-ведотина, 30 мМ гистидина, 88 мМ сахарозы и 165 мМ D-маннита. Приготовленный раствор конъюгата антитела с лекарственным средством характеризуется значением pH 6,0. Приготовленный тизотумаб-ведотин разбавляют в инфузионном пакете объемом 100 мл 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для субъекта. Внутривенную инфузию выполняют в течение 24 часов после разведения флакона тизотумаб-ведотина. Для внутривенной инфузии используют встроенный фильтр 0,2 мкм. Вводят весь объем 100 мл из подготовленного инфузионного пакета. Без мертвого объема.

Цели и конечные точки описаны в табл. 2. Субъектов лечат до прогрессирования заболевания, проявления токсичности или отзыва согласия. Визуализацию получают каждые 6 недель в течение 32 недель, а затем каждые 12 недель, начиная с даты введения первой дозы. Получение изображений в ходе

испытаний продолжается до тех пор, пока субъект не испытает рентгенологическое прогрессирование заболевания, не начнет новую противораковую терапию, не отзовет свое согласие или не наступит смерть субъекта. Ответ опухоли анализируют в трех временных точках: оценка отсутствия эффективности, ранняя оценка эффективности и первичная оценка эффективности, соответственно.

Таблица 2

Цели и конечные точки

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
Основные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить противоопухолевую эффективность тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином. 	<ul style="list-style-type: none"> Частота объективного ответа (ORR) согласно критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1.
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить безопасность и переносимость тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином. 	<ul style="list-style-type: none"> Частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений (АЕ) и оценка лабораторных параметров безопасности.
<ul style="list-style-type: none"> Оценить стойкость клинического эффекта тизотумаб-ведотина в отдельности или в комбинации с карбоплатином. 	<ul style="list-style-type: none"> Продолжительность ответа (DOR) согласно RECIST v1.1. Время до ответа (TTR) согласно RECIST v1.1.
<ul style="list-style-type: none"> Оценить клинический ответ при применении тизотумаба отдельно или в комбинации с карбоплатином. 	<ul style="list-style-type: none"> Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST v 1.1. Общая выживаемость (OS).
<ul style="list-style-type: none"> Оценить фармакокинетику (РК) и иммуногенность тизотумаб-ведотина отдельно и в комбинации с карбоплатином. 	<ul style="list-style-type: none"> ТРК и антитела к лекарственным средствам (ADA), связанные с тизотумаб-ведотином отдельно и в комбинации с карбоплатином.
Поисковые	
<ul style="list-style-type: none"> Изучить взаимосвязь между биомаркерами и клиническим ответом. Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры. 	<ul style="list-style-type: none"> TF в биоптатах опухоли, циркулирующий TF, протеомные анализы и геномные сигнатуры. Циркулирующий тканевой фактор (TF) и протеомный анализ.

Для субъектов, которые не переносят схему введения доз, указанную в протоколе, допускается снижение дозы тизотумаб-ведотина, чтобы позволить субъекту продолжить лечение тизотумаб-ведотином отдельно или в комбинации с карбоплатином (табл. 3). Доза карбоплатина также может быть уменьшена (табл. 4).

Таблица 3

Схема снижения дозы тизотумаб-ведотина

Текущая доза тизотумаб-ведотина	Сниженная доза тизотумаб-ведотина
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг*

* Разрешается не более 2-х снижений дозы тизотумаб-ведотина. Если АЕ повторяется после второго снижения дозы тизотумаб-ведотина, пациент должен быть окончательно отстранен от лечения в испытании.

Таблица 4
Схема снижения дозы карбоплатина

Текущая доза карбоплатина	Сниженная доза карбоплатина
AUC 5	AUC 4*

* Субъекту необходимо прекратить прием карбоплатина, если (S)AE, связанное с карбоплатином, повторяется и не разрешается до степени ≤ 1 после того, как лечение продолжается более 12 недель. Снижение дозы ниже AUC 4 не допускается.

Три нежелательных явления, представляющих особый интерес, были идентифицированы во время лечения тизотумаб-ведотином отдельно в предыдущем испытании: 1) нежелательные явления со стороны глаз; 2) нежелательные явления периферической невропатии; и 3) нежелательные явления кровотечения.

Для АЕ со стороны глаз: часто сообщалось о АЕ конъюнктивита 1-2 степени в связи с лечением тизотумаб-ведотином. Внедрение комплексного плана по снижению рисков и превентивных мер значительно снизило как частоту, так и тяжесть нежелательных явлений со стороны глаз. В настоящем испытании, чтобы предотвратить нежелательные явления со стороны глаз, все субъекты в обеих группах лечения (т.е. тизотумаб-ведотин отдельно или в комбинации с карбоплатином) должны придерживаться следующих рекомендаций по предварительному лечению глаз: 1) использовать смазывающие глазные капли без консервантов на протяжении всей фазы лечения испытания (т.е. от первой дозы тизотумаб-ведотина до визита последующего наблюдения для контроля безопасности). Смазывающие глазные капли следует вводить в соответствии с инструкциями по применению продукта; 2) рекомендуется не носить контактные линзы во время лечения тизотумаб-ведотином от первой дозы до визита последующего наблюдения для контроля безопасности; 3) использовать охлаждающие подушечки для глаз во время инфузии, например, маску для глаз THERA PEARL или аналогичную, которую следует наносить непосредственно перед инфузией в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к подушечкам для охлаждения глаз; 4) введение местного офтальмологического сосудосуживающего средства перед инфузией (глазные капли бримонидина тартрата 0,2% или аналогичные, по 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии; в остальных случаях следует использовать в соответствии с инструкциями по применению продукта). Если субъект не переносит офтальмологические сосудосуживающие средства из-за побочных реакций, дальнейшее лечение ими может быть прекращено; и 5) применение стероидных глазных капель (0,1% глазные капли дексаметазона или эквивалент) в течение первых 3 дней каждого цикла лечения (т.е. первая капля должна быть дана перед началом инфузии тизотумаб-ведотина; после этого продолжить лечение в течение 72 часов). Стероидные глазные капли следует вводить по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день в течение 3 дней или использовать в соответствии с инструкциями по применению продукта. Рекомендации по АЕ со стороны глаз приведены в табл. 5.

Таблица 5

Рекомендации по модификации дозы и управлению токсичностью при нежелательных явлениях со стороны глаз

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действия, предпринятые с тизотумаб-ведотином	Действия, предпринятые с карбоплатином	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Конъюнктивит			
Конъюнктивит 1 степени	Приостановить прием дозировки, пока явление не будет эффективно купировано. Продолжать тизотумаб-ведотин на том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначать частый прием стероидных капель для местного применения без консервантов.
Конъюнктивит 2 степени 1 ^е появление	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать тизотумаб-ведотин на том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначать частый прием (каждый 2 часа) стероидных капель для местного применения без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог считает это необходимым.
Конъюнктивит 2 степени 2 ^е появление	Приостановить прием дозы тизотумаб-ведотина: - Если явление улучшилось до исходного уровня в течение 6 недель (рассчитано с даты начала 2 явления степени 2), уменьшить следующую дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 3. - Если явление не улучшилось до ≤ 1 степени исходного уровня в течение 6 недель (рассчитано с даты начала 2 явления степени 2), окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	

Конъюнктивит 2 степени 3 ^е появление	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	
Конъюнктивит ≥ 3 степени	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	
Кератит			
Кератит 1 или 2 стадии 1 ^е появление	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Снизить дозу тизотумаб-ведотина согласно таблице 3.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	Местный офтальмолог должен назначать частый прием (каждый 2 часа) стероидных капель для местного применения без консервантов в сочетании с
Кератит ≤ 2 степени 2 ^е появление	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Снизить дозу тизотумаб-ведотина снова согласно таблице 3.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	профилактикой антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог считает это необходимым.
Кератит ≤ 2 степени 3 ^е появление	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина. Связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Продолжать	

	приема карбоплатина отдельно.	карбоплатин на том же уровне дозы.	
Кератит ≥ 3 степени	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина. Связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение приема карбоплатина отдельно.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени.	
С изъязвлением конъюнктивы и офтальмологическими явлениями флуоресцентных пятен необходимо обращаться так, как показано ниже			
Любая стадия 1 ^е появление	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не будет эффективно купировано. Снизить дозу тизотумаб-ведотина согласно таблице 3.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени.	Местный офтальмолог должен назначать частый прием (каждый 2 часа) стероидных капель для местного применения без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог считает это необходимым.
Любая стадия $\geq 2^e$ появление	Если симптомы не стабилизируются/улучшаются после снижения дозы, субъект должен окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени.	
С симблефароном необходимо обращаться так, как показано ниже			
Любая стадия	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина. Связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение приема карбоплатина отдельно.	Воздержаться, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени.	Немедленно обратитесь к местному офтальмологу.
Все другие офтальмологические токсические эффекты			
Все другие офтальмологические	Приостановить прием дозировки, пока явление не	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначать

токсические эффекты 1 степени	будет эффективно купировано. Продолжать прием тизотумаб-ведотина на том же уровне дозы.		частый прием (каждый 2 часа) стероидных капель для местного применения без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог считает это необходимым.
Все другие офтальмологические токсические эффекты 2 степени 1 ^е появление	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не будет эффективно купировано. Снизить дозу тизотумаб-ведотина согласно таблице 3.	Продолжать.	
Все другие офтальмологические токсические эффекты 2 степени 2 ^е появление	Приостановить прием дозы тизотумаб-ведотина: - Если явление улучшилось до исходного уровня в течение 6 недель, снизить следующую дозу тизотумаб-ведотина согласно таблице 3. - Если явление не улучшилось до исходного уровня в течение 6 недель, окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до \leq 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	
Все другие офтальмологические токсические эффекты 2 степени 3 ^е появление	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до \leq 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	Немедленно обратитесь к местному офтальмологу.
Все другие офтальмологические токсические эффекты \geq 3 степени	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не улучшится до \leq 1 степени. Продолжать карбоплатин на том же уровне дозы.	
		том же уровне дозы.	

Для АЕ, относящихся к периферической невропатии (включая в себя периферическую невропатию; периферическую сенсорную невропатию; периферическую моторную невропатию; полиневропатию): периферическая невропатия является хорошо известной побочной реакцией на лечение химиотерапевтическими средствами на основе платины и таксана, а также ADC на основе ММАЕ, и проявляется, как сообщается, приблизительно у 35% субъектов, получавших лечение тизотумаб-ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к 1-2 степени; однако периферическая невропатия является ве-

дущей причиной полного прекращения лечения тизотумаб-ведотином. Рекомендации по АЕ или периферической невропатии приведены в табл. 6.

Для АЕ, относящихся к кровотечению: явления кровотечения считаются представляющими особый интерес в связи с механизмом действия тизотумаб-ведотина. Носовое кровотечение является наиболее частым АЕ, о котором сообщается, однако почти все случаи относятся к 1 степени. Кроме того, клинически значимых нарушений активированного частичного тромбопластинового времени (аРТТ) или протромбинового времени (РТ) не наблюдалось. Имеются инструкции по модификации дозы и управлению токсичностью (табл. 6).

Нежелательные явления (АЕ), такие как усиление кровотечения, кровоизлияние, повышенное содержание ферментов печени, мукозит, нейтропения и периферическая невропатия, могут быть ассоциированы с введением тизотумаб-ведотина. Снижение количества тромбоцитов, нейтропения, рвота и невропатия могут быть ассоциированы с введением карбоплатина. Приведены инструкции по модификации дозы и управлению токсичностью для АЕ, ассоциированных с комбинированным лечением с помощью тизотумаб-ведотина и карбоплатина, таких как кровотечение, нарушения функции печени, мукозит и невропатия (табл. 6) и для тромбоцитопении, нейтропении, рвоты (табл. 7).

Таблица 6

Инструкции по модификации дозы и управлению токсичностью для АЕ (кровотечение, нарушения функции печени, мукозит и невропатия), ассоциированных с группой лечения карбоплатином в комбинации с тизотумаб-ведотином

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Действия, предпринятые с тизотумаб-ведотином	Действия, предпринятые с карбоплатином
Явления кровотечения		

<ul style="list-style-type: none"> • Контролировать жизненно важные функции и обеспечивать стабилизацию состояния объекта в соответствии с местными стандартами. • Оперативная оценка для выявления основной этиологии кровотечения. В конечном итоге лечение должно определяться основным диагнозом. • Как можно скорее контролировать лабораторные показатели свертывания крови и гематологические параметры, включая в себя РТ, аРТТ, фибриноген, тромбоциты, INR и гемоглобин. 		
Все субъекты		
Легочное кровотечение любой степени или кровоизлияние в ЦНС \geq степени 2	Окончательно прекратить лечение с помощью тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не разрешится до \leq 1 степени и тромбоциты не будут находиться в пределах нормального диапазона.
Субъекты, не получающие антикоагулянтную терапию		
<u>1^е появление</u> Кровоизлияние (другое) ¹ \geq 3 степени	<p>Приостановить прием дозировки, пока не достигли следующего:</p> <p>a) Кровотечение прекратилось.</p> <p>b) Уровень гемоглобина в крови стабильный.</p> <p>c) Отсутствует кровоточащий диатез, который может увеличить риск продолжения терапии.</p> <p>d) Отсутствуют анатомические или патологические состояния, которые могут увеличить риск рецидива кровотечения.</p> <p>Когда вышеуказанные критерии выполнены, субъект может возобновить лечение с помощью тизотумаб-ведотина в той же дозе, что и до явления.</p>	Воздержаться, пока явление не разрешится до \leq 1 степени и тромбоциты не будут находиться в пределах нормального диапазона.

<p><u>≥ 2° появление</u> Кровоизлияние (другое)¹ ≥ 3 степени</p>	<p>Связаться со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжить или должен окончательно прекратить лечение с помощью тизотумаб-ведотина.</p>	<p>Связаться со спонсором, чтобы определить, можно ли продолжать лечение только карбоплатином.</p>
<p>Субъекты на антикоагулянтной терапии</p>		
<p>INR > 3,0</p>	<p>Субъекты, получающие терапевтическую антикоагулянтную терапию, у которых INR > 3,0 до инфузии тизотумаб-ведотина, должны приостановить прием тизотумаб-ведотина до тех пор, пока INR не станет ≥ 3,0. Субъекты могут возобновить введение тизотумаб-ведотина сразу после того, как INR станет ≥ 3,0. Настоятельно рекомендуется проводить антикоагулянтную терапию до тех пор, пока не будут удовлетворены указанные выше параметры.</p>	<p>Ничего.</p>
<p>Кровоизлияние (другое)¹ ≥ 3 степени</p>	<p>Приостановить антикоагулянтную терапию. Связаться со спонсором, чтобы обсудить, может ли пациент продолжить или должен окончательно прекратить лечение с помощью тизотумаб-ведотина.</p>	<p>Связаться со спонсором, чтобы определить, можно ли продолжать лечение только карбоплатином.</p>
<p>Повышенные параметры печени (AST, ALT или билирубин)</p>		
<p>≥ 3 степени</p>	<p>Связаться со спонсором перед введением следующей дозы, чтобы обсудить, следует ли уменьшить, отложить или окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.</p>	<p>Воздержаться до тех пор, пока явление не разрешится до 0 или 1 степени.</p>
<p>Мукозит</p>		

3 степень	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не улучшится до ≤ 2 степени. Лечить в соответствии с местной практикой.	Ничего.
≥ 4 степени	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Воздержаться, пока явление не разрешится до 0 или 1 степени. Связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение приема карбоплатина отдельно.
Периферическая невропатия (включая в себя такие предпочтительные термины, как: периферическая невропатия; периферическая сенсорная невропатия; периферическая моторная невропатия; полиневропатия)		
2 и 3 степень Начальное или ухудшение ранее существовавшего состояния	Приостановить прием тизотумаб-ведотина, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Снизить следующую дозу согласно таблице 3.	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Снизить следующую дозу согласно таблице 4.
≥ 4 степени	Окончательно прекратить прием тизотумаб-ведотина.	Окончательно прекратить прием карбоплатина.

INR = Международное нормализованное соотношение

¹ Любое другое кровоизлияние за исключением кровоизлияния в просвет или ЦНС.

Таблица 7

Инструкции по модификации дозы и управлению токсичностью для АЕ (тромбоцитопения, нейтропения, рвота), ассоциированных с группой лечения с помощью карбоплатина в комбинации с тизотумаб-ведотином

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действия, предпринятые с тизотумаб-ведотином	Действия, предпринятые с карбоплатином	Поддерживающая терапия
Гематологическое				
Снижение количества тромбоцитов	3 - 4 степень 1 ^е появление	Приостановить прием дозировки, пока явление не	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшится до ≤ 1	Переливание тромбоцитов можно использовать в соответствии с

		улучшиться до ≤ 1 степени. Возобновить тот же DL.	степени. Снизить следующую дозу на 1 DL согласно таблице 4.	институциональными стандартами.
	3 - 4 степень 2 ^е появление	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшиться до ≤ 1 степени. Возобновить тот же DL.	Прекратить.	
Нейтропения	3 - 4 степень 1 ^е появление	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшиться до ≤ 1 степени. Возобновить тот же DL.	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшиться до ≤ 1 степени. Снизить следующую дозу на 1 DL согласно таблице 4.	Применять колониестимулирующие факторы в соответствии с институциональными стандартами.
	3 - 4 степень 2 ^е появление	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшиться до ≤ 1 степени. Связаться со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема	Прекратить.	

		тизотумаба ведотина.		
Фебрильная нейтропения	3 степень ¹	Приостановить прием дозировки, пока не пройдет лихорадка и количество нейтрофилов не повысится до > 500/мм ³ . Возобновить тот же DL.	Приостановить прием дозировки, пока не пройдет лихорадка и количество нейтрофилов не повысится до > 500/мм ³ . Снизить следующую дозу на 1 DL согласно таблице 4.	Вводить кортикостероиды (начальная доза 0,5-1 мг/кг преднизона или его эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы.
	4 степень	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Связаться со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема тизотумаба ведотина.	Прекратить.	Вводить кортикостероиды (начальная доза 1-2 мг/кг преднизона или его эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы
Не гематологическое				
Рвота	4 степень	Приостановить прием дозировки, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени. Снизить на 1 DL согласно таблице 3	Приостановить прием дозировки, пока явление не разрешится. Снизить следующую дозу на 1 DL согласно таблице 4.	Особое внимание следует уделять назначению профилактической противорвотной терапии в соответствии с институциональными стандартами.

DL = уровень дозы; gr = степень

¹Прекратить карбоплатин при повторе явления ≥ 3 степени. Связаться со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема тизотумаб-ведотина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта, причем лекарственное средство предназначено для применения в комбинации со средством на основе платины, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с ауристатином;

причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит следующее:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT; и

причем средство на основе платины применяется внутривенно один раз каждую неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели или один раз каждые 4 недели.

2. Применение по п.1, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, находящейся в диапазоне от 0,9 мг/кг до 2,1 мг/кг.

3. Применение по п.2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

4. Применение по п.2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

5. Применение по п.2, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе, составляющей 2,0 мг/кг.

6. Применение по любому из пп.1-5, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждую неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели или один раз каждые 4 недели.

7. Применение по п.6, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз каждые 3 недели.

8. Применение по любому из пп.1-7, при котором средство на основе платины вводят в дозе от $AUC=4$ до $AUC=6$.

9. Применение по п.8, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей $AUC=5$.

10. Применение по п.8, при котором средство на основе платины вводят в дозе, составляющей $AUC=5$.

11. Применение по любому из пп.1-10, при котором средство на основе платины вводят один раз каждые 3 недели.

12. Применение по любому из пп.1-11, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.

13. Применение по любому из пп.1-11, при котором рак представляет собой рак шейки матки.

14. Применение по п.13, при котором субъект не является кандидатом на радикальное лечение.

15. Применение по п.14, при котором радикальное лечение включает лучевую терапию и/или экзентерацию.

16. Применение по п.13, при котором субъект не получил предшествующую системную терапию в отношении рака шейки матки.

17. Применение по любому из пп.13-16, при котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

18. Применение по любому из пп.13-17, при котором рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки.

19. Применение по п.18, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

20. Применение по п.18 или 19, при котором распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки.

21. Применение по любому из пп.13-20, при котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

22. Применение по любому из пп.1-21, при котором ауристатин представляет собой монометилауристатин.

23. Применение по п.22, где монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E

(MMAE).

24. Применение по любому из пп.1-23, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

25. Применение по любому из пп.1-24, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

26. Применение по любому из пп.1-25, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

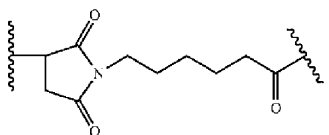
27. Применение по любому из пп.1-26, при котором антитело к TF конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

28. Применение по любому из пп.1-27, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и ауристатином.

29. Применение по п.28, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

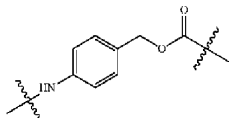
30. Применение по п.29, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



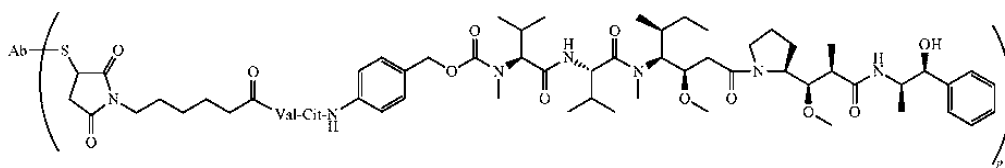
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



31. Применение по любому из пп.28-30, при котором линкер прикреплен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

32. Применение по п.31, при котором линкер прикреплен к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAV-MMAE

где r обозначает число от 1 до 8, S представляет сульфгидрильный остаток антитела к TF, и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

33. Применение по п.32, при котором среднее значение r в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет 4.

34. Применение по любому из пп.1-33, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

35. Применение по любому из пп.1-34, при котором путь введения для конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

36. Применение по любому из пп.1-35, при котором средство на основе платины выбрано из группы, состоящей из карбоплатины, цисплатины, оксалиплатины и недаплатины.

37. Применение по любому из пп.1-35, при котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

38. Применение по любому из пп.1-35, при котором средство на основе платины представляет со-

бой цисплатин.

39. Применение по любому из пп.1-38, при котором средство на основе платины и конъюгат анти-тела с лекарственным средством вводят последовательно.

40. Применение по любому из пп.1-38, при котором средство на основе платины и конъюгат анти-тела с лекарственным средством вводят одновременно.

41. Применение по любому из пп.1-40, при котором по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

42. Применение по любому из пп.1-41, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины относительно исходного уровня.

43. Применение по п.42, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из следующего: размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость.

44. Применение по любому из пп.1-43, при котором размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, снижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

45. Применение по любому из пп.1-44, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%.

46. Применение по любому из пп.1-45, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования, составляющую по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

47. Применение по любому из пп.1-46, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

48. Применение по любому из пп.1-47, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством и средства на основе платины.

49. Применение по любому из пп.1-48, при котором субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

50. Применение по любому из пп.1-49, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

51. Применение по п.49 или 50, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой следующее: кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение количества тромбоцитов или усиление кровотечения.

52. Применение по п.49 или 50, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

53. Применение по п.49 или 50, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

54. Применение по п.49 или 50, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, офтальмологическое сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

55. Применение по любому из пп.1-54, при котором субъект представляет собой человека.

56. Применение по любому из пп.1-55, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтический приемлемый носитель.

57. Применение по любому из пп.1-56, при котором средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтический приемлемый носитель.

58. Набор для лечения рака, содержащий:

(a) дозировка в диапазоне от AUC=4 до AUC=6 средства на основе платины;

(b) дозировка в диапазоне от 1,5 мг/кг до 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с ауристатином; причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи,

причем переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и

причем переменная область легкой цепи содержит следующее:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT; и

(c) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антитела с лекарственным средством в соответствии с применением по любому из пп.1-57.

59. Набор по п.58, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO:8.

60. Набор по любому из пп.58, 59, в котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:8.

61. Набор по любому из пп.58-60, в котором средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

62. Набор по любому из пп.58-61, в котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

63. Применение средства на основе платины для производства лекарственного средства, при котором лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с конъюгатом антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с ауристатином; причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи,

причем переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:2; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:3; и

причем переменная область легкой цепи содержит следующее:

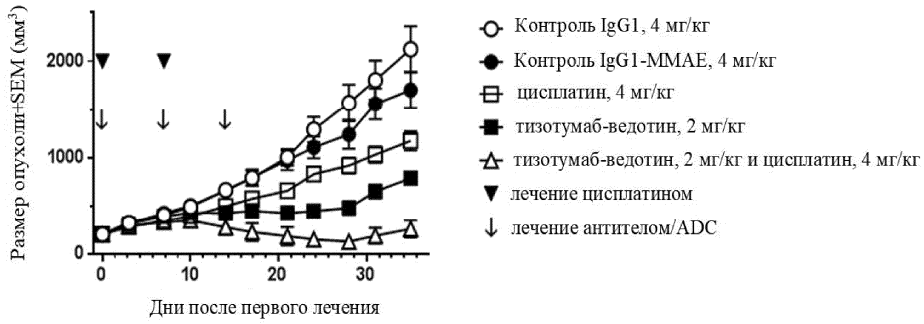
(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:4;

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:5; и

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO:6, причем

CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно системе нумерации IMGT;

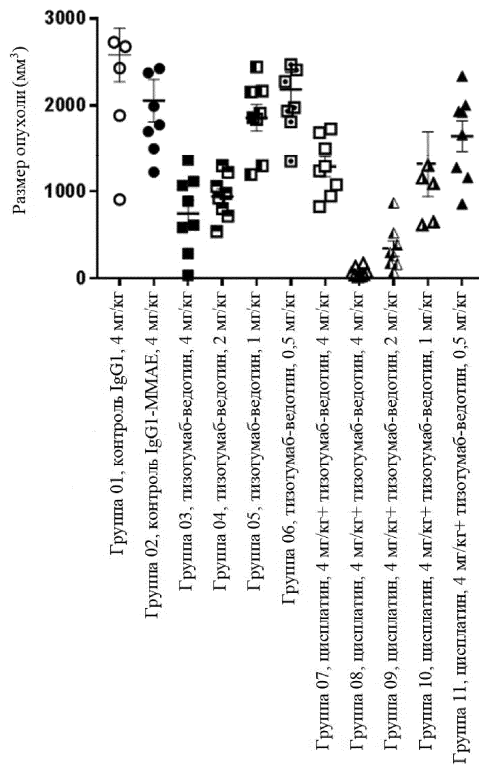
причем средство на основе платины применяется внутривенно один раз каждую неделю, один раз каждые 2 недели, один раз каждые 3 недели или один раз каждые 4 недели.



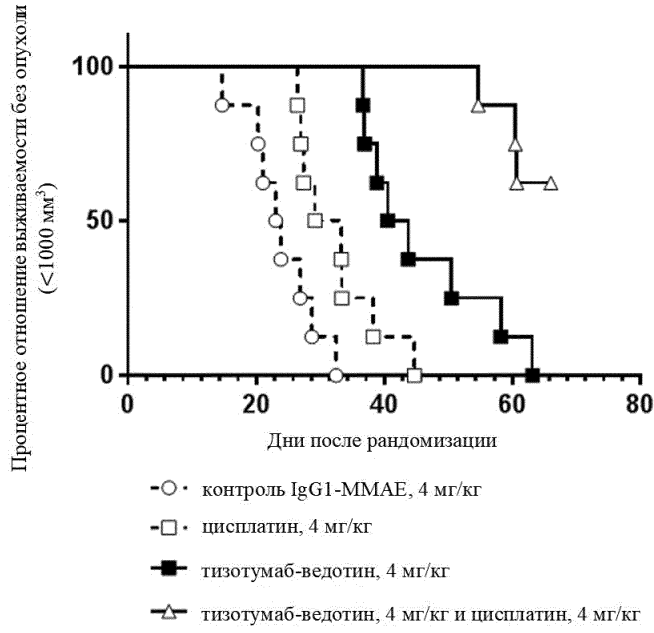
Фиг. 1А



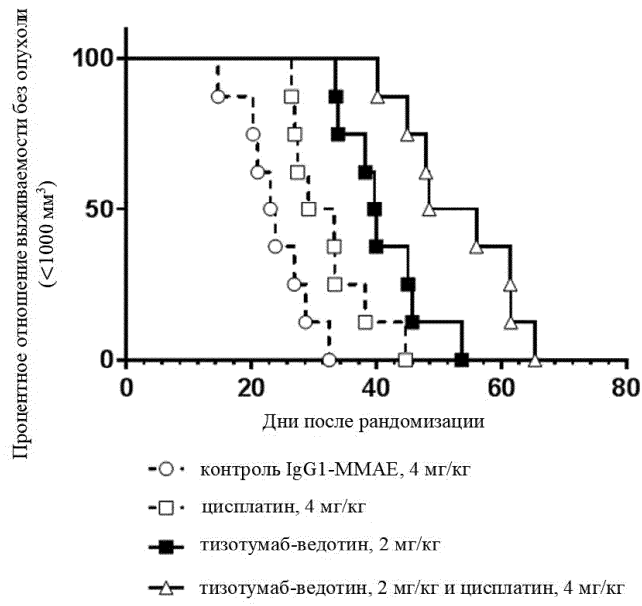
Фиг. 1В



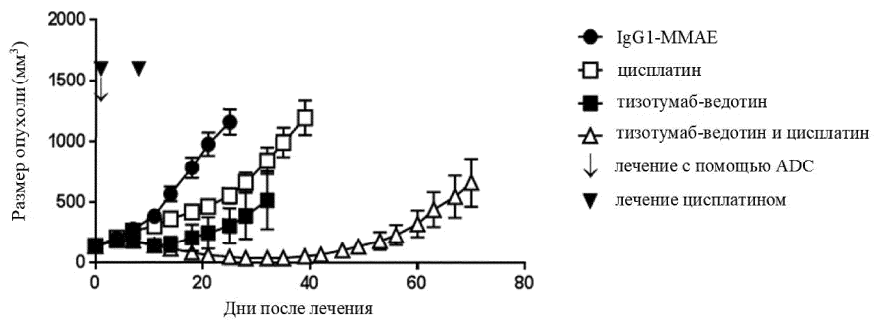
Фиг. 1С



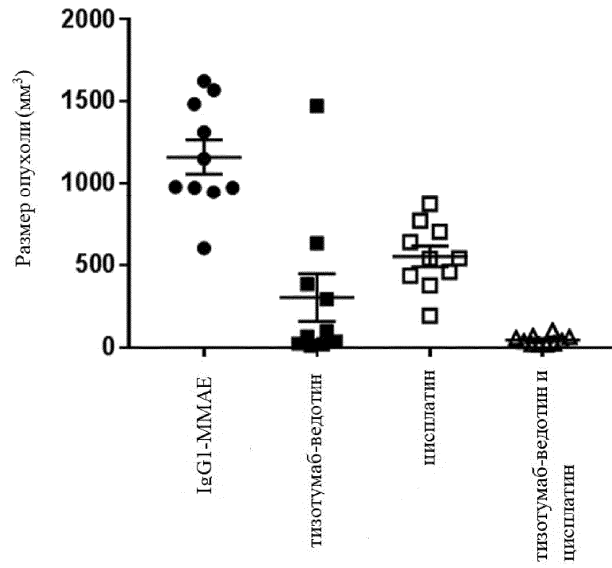
Фиг. 1D



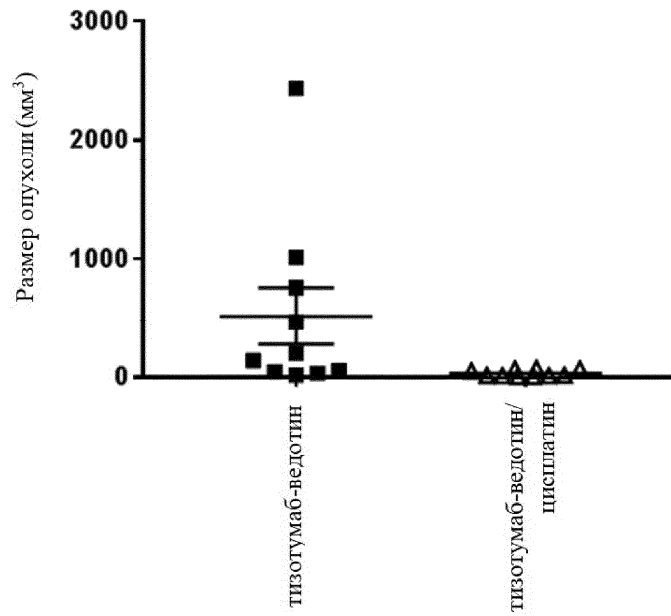
Фиг. 1E



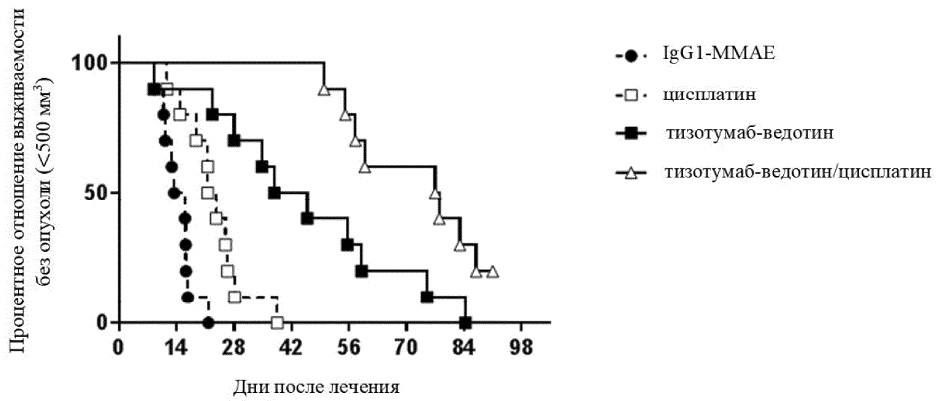
Фиг. 2A



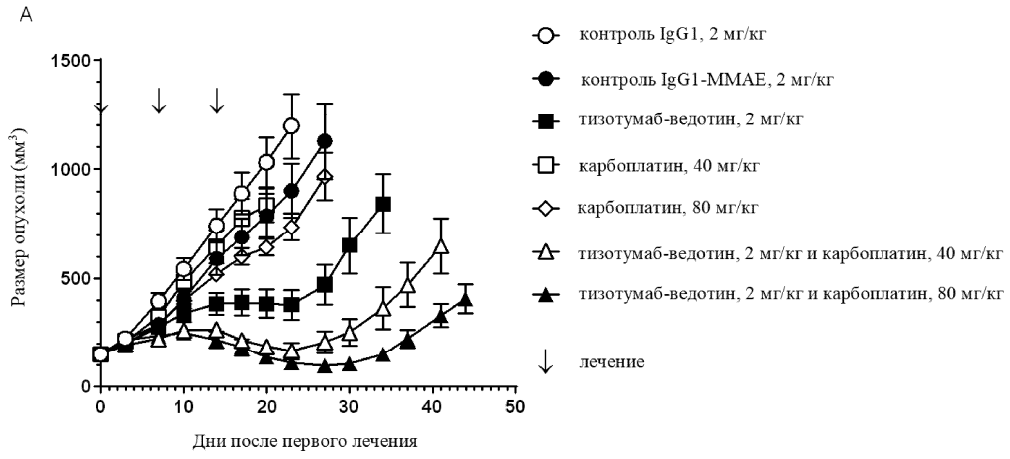
Фиг. 2В



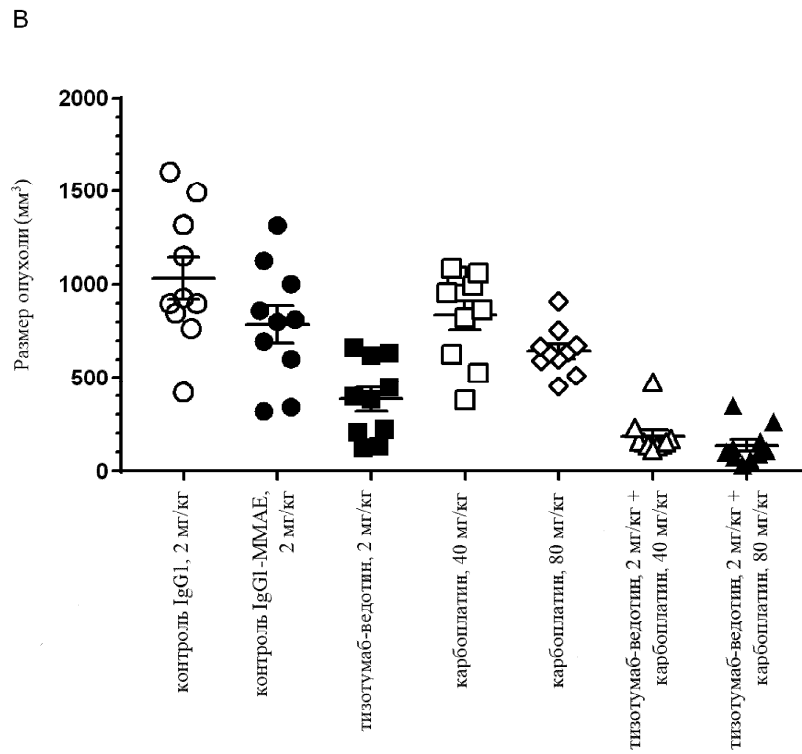
Фиг. 2С



Фиг. 2D

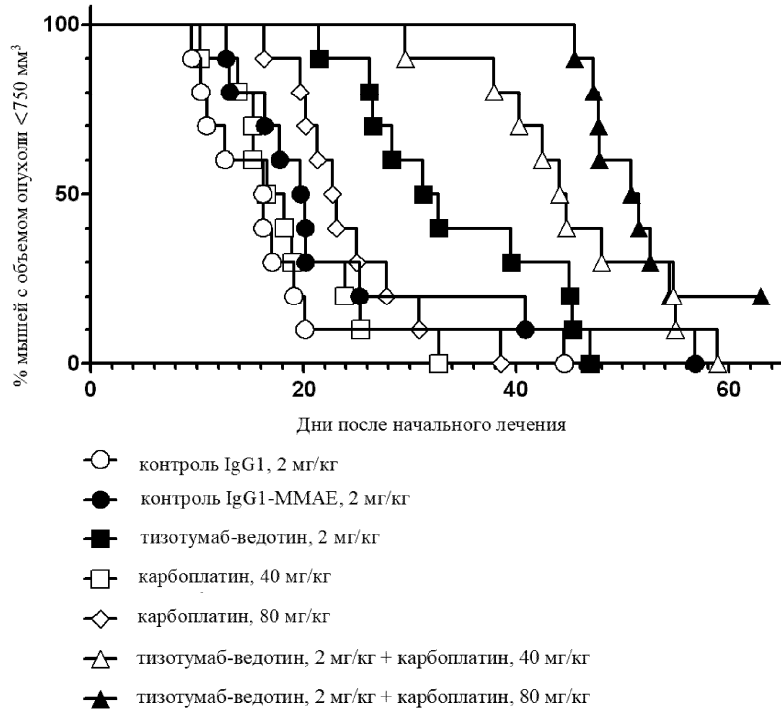


Фиг. 3А

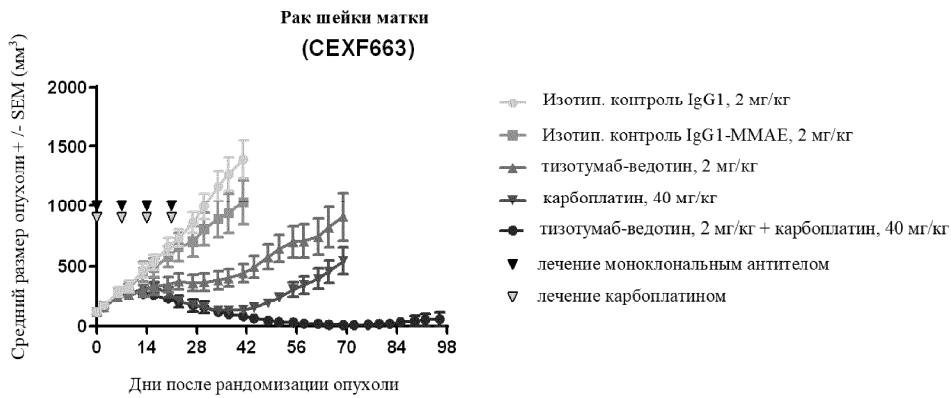


Фиг. 3В

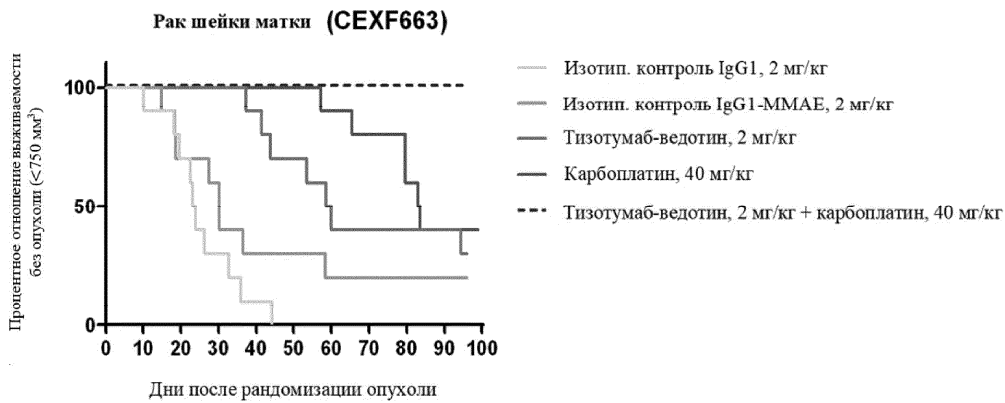
С



Фиг. 3С



Фиг. 4А



Фиг. 4В

