

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491288

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.13

(22) Дата подачи заявки
2023.01.04

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА УРОТЕЛИЯ ИЛИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КОНЬЮГАТАМИ АНТИТЕЛ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ADC), КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С БЕЛКАМИ 191P4D12

(31) 63/296,831; 63/304,136

(32) 2022.01.05; 2022.01.28

(33) US

(86) PCT/US2023/060062

(87) WO 2023/133388 2023.07.13

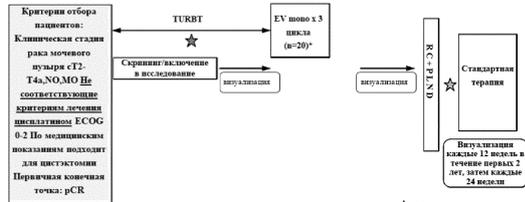
(88) 2023.09.21

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

(72) Изобретатель:
Каррет Энн-Софи, Абидойе
Ойевале О. (US)

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

(57) В данном документе представлены способы лечения рака уротелия или рака мочевого пузыря конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC), которые связываются с белком 191P4D12 (нектин-4).



* Размеры выборки являются
приблизительными.

★ Сбор биомаркеров
(TURBT и радикальная
цистэктомия являются
частью стандартной
терапии)

202491288

A1

A1

202491288

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА УРОТЕЛИЯ ИЛИ
МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КОНЬЮГАТАМИ
АНТИТЕЛ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ADC), КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ
С БЕЛКАМИ 191P4D12**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки США № 63/296831, поданной 5 января 2022 г., и заявки США № 63/304136, поданной 28 января 2022 г., раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит машиночитаемый перечень последовательностей, который был представлен в формате файла XML вместе с данной заявкой, полное содержимое которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Файл в формате XML перечня последовательностей, представленный вместе с настоящей заявкой, называется «14369-279-228_SequenceListing.xml», был создан 15 декабря 2022 г. и имеет размер 34925 байт.

1. Область техники

[0003] В данном документе представлены способы лечения рака уротелия или рака мочевого пузыря, такого как мышечно-инвазивный рак уротелия (МИУС) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИВС), конъюгатами антител и лекарственных средств (ADC), которые связываются с белком 191P4D12 (нектином-4).

2. Уровень техники

[0004] 191P4D12 (который также известен как нектин-4) представляет собой трансмембранный белок типа I с молекулярной массой 66 кДа, который принадлежит к семейству молекул адгезии нектина. Он состоит из внеклеточного домена (ECD), содержащего 3 иммуноглобулиноподобных (Ig) субдомена, трансмембранной спирали и внутриклеточной области (Takai *et al.*, Annu Rev Cell Dev Biol (2008); 24: 309-42). Считается, что нектины опосредуют Ca^{2+} -независимую межклеточную адгезию посредством как гомофильных, так и гетерофильных транс-взаимодействий в соединениях адгезивов, где они могут рекрутировать кадгеринины и модулировать перестройки цитоскелета (Rikitake *et al.*, Cell Mol Life Sci (2008); 65(2): 253-63.). Идентичность последовательности нектина-4 другим членам семейства нектина низкая и колеблется от 25 % до 30 % в ECD (Reymond *et al.*, Biol Chem (2001); 276(46): 43205-15).

[0005] 3 Ig-подобных субдомена в ECD нектина-4 обозначены как V, C1 и C2. Домен C1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

отвечает за цис-взаимодействие (гомодимеризацию), в то время как домены V большинства молекул нектина способствуют транс-взаимодействию и межклеточной адгезии (Mandai *et al.*, *Curr Top Dev Biol* (2015);112: 197-231; Takai *et al.*, *Nat Rev Mol Cell Biol* (2008); 9(8): 603-15.).

[0006] Нектин-4 был первоначально идентифицирован с помощью биоинформатики и клонирован из трахеи человека (Reymond *et al.*, *J Biol Chem* (2001) 276(46): 43205-15.). Нектин-4 был идентифицирован как заметно повышенный при уротелиальном раке с использованием субтрактивной гибридизации подавления на пуле образцов уротелиального рака. Характеристика экспрессии в нескольких образцах опухолей как на уровне рибонуклеиновой кислоты (РНК), так и с помощью иммуногистохимии (ИГХ) также продемонстрировала высокие уровни нектин-4 при раке молочной железы, поджелудочной железы, легких и других видах рака (Challita-Eid *et al.*, *Cancer Res* (2016); 76(10): 3003-13.).

[0007] Было обнаружено, что нектин-4 экспрессируется при многих видах рака, особенно при раке мочевого пузыря, молочной железы, легких, поджелудочной железы и яичников. Более высокие уровни экспрессии связаны с прогрессированием заболевания и/или неблагоприятным прогнозом (Fabre-Lafay *et al.*, *BMC Cancer* (2007); 7: 73).

[0008] Уротелиальный рак

[0009] Рак уротелия является наиболее распространенной формой рака, возникающей в мочеполовом тракте, которая является основной причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно в Европе диагностируется примерно 151000 новых случаев рака мочевого пузыря, наиболее распространенной первичной локализации рака уротелия (Ervik 2016). По оценкам Национального института рака США, в 2017 г. было диагностировано более 79000 новых случаев рака мочевого пузыря, и более 16800 человек умерли от этого заболевания (National Cancer Institute 2018).

[0010] Рак мочевого пузыря

[0011] Из всех новых случаев рака в Соединенных Штатах рак мочевого пузыря составляет примерно 5 процентов у мужчин (пятое по распространенности новообразование) и 3 процента у женщин (восьмое по распространенности новообразование). Заболеваемость растет медленно, одновременно с увеличением пожилого населения. По оценкам Американского онкологического общества (cancer.org), ежегодно регистрируется 81400 новых случаев, в том числе 62100 у мужчин и 19300 у женщин, что составляет 4,5 % всех случаев рака. Заболеваемость с поправкой на возраст в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Соединенных Штатах составляет 20 на 100000 для мужчин и женщин. По оценкам, ежегодно от рака мочевого пузыря умирает 17980 человек (13050 мужчин и 4930 женщин), что составляет 3 % смертей, связанных с раком. Заболеваемость и смертность от рака мочевого пузыря сильно увеличиваются с возрастом и будут становиться все более серьезной проблемой по мере старения населения. В 2020 году во всем мире приблизительно у 580 000 человек будет диагностирован рак мочевого пузыря, и приблизительно 210 000 случаев смерти во всем мире будут связаны с раком мочевого пузыря.

[0012] Большинство случаев рака мочевого пузыря рецидивируют в мочевом пузыре. Рак мочевого пузыря лечат с помощью комбинации трансуретральной резекции (TUR - transurethral resection) мочевого пузыря и внутривезикулярной химиотерапии или иммунотерапии. Многоочаговый и рецидивирующий характер рака мочевого пузыря указывает на ограничения TUR. Большинство мышечно-инвазивных видов рака не излечиваются только с помощью TUR. Радикальная цистэктомия и отведение мочи являются наиболее эффективными средствами для устранения рака, но оказывают неоспоримое влияние на мочевыделительную и половую функции. По-прежнему существует значительная потребность в методах лечения, пригодных для пациентов с раком мочевого пузыря.

[0013] Существует значительная потребность в дополнительных терапевтических способах лечения для уротелиального рака и рака мочевого пузыря. К ним относятся использование антител и конъюгатов антител с лекарственными средствами в качестве способов лечения.

[0014] Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC) и мышечно-инвазивный рак уротелия (MUC)

[0015] Мышечно-инвазивный рак уротелия (MUC) включает рак, возникающий во всех частях мочевыводящих путей (почечная лоханка или верхний тракт, мочевой пузырь и нижний тракт (уретра)). Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC) относится к раку мочевого пузыря, за исключением верхних и нижних отделов тракта. До 25% всех пациентов с диагнозом рака уротелия имеют мышечно-инвазивное заболевание, для которых риск прогрессирования или метастазирования является значительным. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC) имеет пятилетнюю смертность примерно 69% (American Cancer Society (ACS), Survival rates for bladder cancer, 2019, www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Accessed: Feb 23, 2018). Прогноз и рецидив зависят от стадии заболевания, а также от других прогностических признаков, включая поражение лимфатических узлов, лимфососудистую инвазию, стадию опухоли, наличие вариантной гистологии и молекулярного подтипирования (Lotan et al., J. Clin. Oncol., 2005, 23(27):6533-9; Karakiewicz et al., J Urol., 2006, 176(4 Pt 1):1354-61; Choi 2014).

[0016] Лечение МIBC является сложным и требует междисциплинарного сотрудничества между хирургами, лучевыми терапевтами и медицинскими онкологами (Aragon-Ching et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:307-18). Неoadъювантная химиотерапия (НАС) на основе цисплатина с последующей радикальной цистэктомией (RC) и диссекцией лимфатических узлов представляла собой SOC при МIBC в течение почти 2 десятилетий, как установлено доказательствами из нескольких рандомизированных исследований и большого мета-анализа, который был первоначально опубликован Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration в 2003 г. и обновлен в 2005 г. (Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, Eur Urol., 2005, 48(2):202-5). Окончательная версия мета-анализа включала 11 рандомизированных исследований и 3005 пациентов, и сравнивала НАС на основе платины (все исследования, кроме одного, включали цисплатин) плюс окончательное местное лечение (цистэктомия или лучевая терапия) с одним и тем же местным лечением. Результаты показали значительную пользу для пациентов, получавших комбинацию НАС на основе цисплатина, с 14% снижением риска смерти (ОР 0,86; 95% доверительный интервал [CI] 0,77-0,95; P=0,003), что привело к 5% улучшению OS и 9% улучшению безрецидивной выживаемости (DFS) через 5 лет. Для пациентов, получавших НАС на основе цисплатина, 5-летняя OS составляла 50% по сравнению с 45% для пациентов, получавших только окончательную местную терапию. Выживаемость пациентов, получавших комбинации на основе карбоплатина, не была показана. Совсем недавно были изучены дополнительные схемы НАС, включая ускоренную или уплотненную схему MVAC и комбинацию гемцитабина и цисплатина (GC), с целью улучшения переносимости пациентом и сокращения продолжительности лечения с сопоставимыми частотами патологического ответа. Около 30-40% пациентов достигали частоты pCR, и 50% имели патологическое снижение стадии с ускоренной или уплотненной схемой MVAC (Choueiri et al., J Clin Oncol, 2014, 32(18):1889-94; Plimack et al., J Clin Oncol., 2014, 32(18):1895-901).

[0017] Хотя НАС до RC является эффективной, остаточное заболевание высокого риска (\geq pT2) все еще присутствует у более чем 50% пациентов и ассоциировано с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

неблагоприятным прогнозом. Кроме того, многие пациенты являются непригодными для хирургического вмешательства или являются непригодными для лечения цисплатином, и соображения, связанные со стратегиями сохранения мочевого пузыря, не только все чаще признаются в качестве оптимальных альтернатив лечения, но также должны быть представлены в диапазоне вариантов лечения, представленных пациентам во время постановки диагноза (Aragon-Ching et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:307-18). Тем не менее, эти исследования ограничены отобранными по биомаркерам пациентами, которые, как ожидается, хорошо отвечают на неоадьювантную терапию.

[0018] Помимо химиотерапии, иммунотерапия успешно используется при местно распространенном и метастатическом раке мочевого пузыря и перемещается в пространство MIBC в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапевтическими средствами. Два недавних исследования, инициированных исследователем, были разработаны для получения результатов биомаркеров и оценки эффективности ингибиторов белка запрограммированной клеточной смерти 1/лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD 1/PD L1) у пациентов с MIBC в неоадьювантных условиях. В обоих были опубликованы предварительные данные. В исследовании PURE-01 пациенты с заболеванием T2 T3bN0M0, независимо от пригодности цисплатина, получали 3 цикла по 200 мг пембролизумаба до RC (Necchi et al., J Clin Oncol., 2018, 36(34):3353-60). Пембролизумаб безопасно вводили, что приводило к частоте pCR 42% среди 50 пациентов, получавших лечение, с частотой pCR 54,3% у пациентов с PD L1-положительным заболеванием и частотой патологического снижения стадии 65,7%. Сообщалось об иммуноопосредованных нежелательных явлениях (imAE), но это не задерживало запланированное хирургическое вмешательство. Послеоперационные осложнения были аналогичны описанным в литературе и были связаны с открытым или роботизированным хирургическим вмешательством. Интраоперационные показатели эффективности, такие как количество удаленных лимфатических узлов, хирургические края и время операции, не были нарушены в результате применения неоадьювантного пембролизумаба. В исследовании ABACUS 69 пациентов, не соответствующих критериям введения цисплатина, с T2 T4N0M0 MIBC получали 2 цикла по 1200 мг неоадьювантного атезолизумаба до RC, без значимых результатов по безопасности (Powles et al., 2018, J Clin Oncol., 36(Suppl 15):Abstract 4506).

[0019] pCR наблюдали у 29% пациентов и у 40% пациентов с PD-L1-положительным заболеванием по сравнению только с 16% в PD-L1-отрицательной когорте. В общей

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

сложности 39% пациентов были представлены для стадирования немышечно-инвазивного заболевания. В обоих исследованиях отсутствуют данные долгосрочного наблюдения, необходимые для оценки PFS и OS в послеоперационном периоде для пациентов, получающих неоадьювантную иммунотерапию.

[0020] В настоящее время не существует стандартных неоадьювантных или периоперационных вариантов лечения пациентов с МIBC, которые не соответствуют критериям лечения цисплатином. Поэтому для этой популяции пациентов необходимы более новые подходы к лечению, включая новые стратегии комбинированного лечения.

3. Сущность изобретения

[0021] В данном документе представлены способы лечения различных видов рака у субъектов-людей, таких как рак уротелия и рак мочевого пузыря, включая субъектов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МIBC) и мышечно-инвазивным раком уротелия (МИУС), которые непригодны для лечения цисплатином, с использованием конъюгата антитела с лекарственным средством (ADC), который связывает 191P4D12.

[0022] Вариант осуществления 1. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (МИУС) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МIBC) у субъекта-человека, включающий (а) введение субъекту эффективного количества конъюгата антитела с лекарственным средством (ADC); где ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина Е (ММАЕ); где субъект является непригодным для лечения цисплатином (непригодный для лечения цисплатином); и частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 30%.

[0023] Вариант осуществления 2. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (МИУС) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МIBC) у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитела с лекарственным средством (ADC); где ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина Е (ММАЕ); где субъект является непригодным для лечения цисплатином (непригодный для лечения цисплатином); и где частота снижения патоморфологической стадии опухоли (pDSR) составляет по меньшей мере 50%.

[0024] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или

варианту осуществления 2, причем способ включает введение субъекту 3 циклов ADC.

[0025] Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, в котором лечение рака дополнительно включает радикальную цистэктомию и диссекцию лимфатических узлов таза (RC+PLND).

[0026] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 4, в котором субъект-человек получает RC+PLND через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку.

[0027] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1 или 2, дополнительно включающий (b) выполнение радикальной цистэктомии и диссекции лимфатических узлов таза (RC+PLND) у субъекта.

[0028] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, в котором (b) осуществляют через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после (a).

[0029] Вариант осуществления 8. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), причем

(a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);

(b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и

(c) количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, равно или меньше, чем количество циклов стандартного лечения (SOC), применяемого для лечения субъектов с MIUC или MIBC, соответствующим критериям лечения цисплатином.

[0030] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает цисплатин.

[0031] Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 8, в котором SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает (i) метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC) или (ii) гемцитабин плюс цисплатин.

[0032] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 8, в котором

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает введение ингибитора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или ингибитора лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1).

[0033] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 8-11, в котором количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям введения цисплатина, составляет 3 или 4.

[0034] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 8-11, в котором количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям введения цисплатина, составляет 3.

[0035] Вариант осуществления 14. Способ введения неoadъювантной или периоперационной терапии для лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где

- (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);
- (b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и
- (c) субъект остается соответствующим критериям проведения радикальной цистэктомии и хирургического вмешательства по рассечению тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) после нескольких циклов лечения ADC.

[0036] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, в котором ADC вводят в виде неoadъювантной терапии до хирургического вмешательства.

[0037] Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 14, в котором ADC вводят до и после хирургического вмешательства.

[0038] Вариант осуществления 17. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), причем

- (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);

(b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и

(c) эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC аналогична эффективности лечения, наблюдаемой у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином, получавших стандартное лечение (SOC), применяемое для лечения субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином, с M1UC или M1VC.

[0039] Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 17, в котором эффективность лечения является по меньшей мере такой же, как и эффективность лечения, наблюдаемая в отношении SOC, для субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином.

[0040] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 17 или 18, в котором показатель эффективности лечения представляет собой одно или более из: частоты полного патоморфологического ответа (pCRR), частоты снижения патоморфологической стадии (pDSR), выживаемости без признаков заболевания (DFS), бессобытийной выживаемости (EFS), общей выживаемости (OS), выживаемости без прогрессирования (PFS) и продолжительности ответа (DoR).

[0041] Вариант осуществления 20. Способ по варианту осуществления 19, в котором pCRR для субъекта, не соответствующего критериям лечения цисплатином, составляет по меньшей мере 30%.

[0042] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 19, в котором pDSR для субъекта, не соответствующего критериям лечения цисплатином, составляет по меньшей мере 50%.

[0043] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 18-21, в котором SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает цисплатин.

[0044] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, в котором SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает (i) метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC) или (ii) гемцитабин плюс цисплатин.

[0045] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 18, в котором SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или ингибитор лиганда

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1).

[0046] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, в котором ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

[0047] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 24, в котором ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

[0048] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 1-26, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22 и переменную область легкой цепи, содержащей CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23.

[0049] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14, или

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

[0050] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 1-27, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11; CDR-L1, состоящую из

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и CDR-L3, состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, или

при это антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:21.

[0051] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 1-29, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

[0052] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[0053] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 1-30, в котором антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab')₂, Fv или scFv.

[0054] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31, в котором антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

[0055] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 1-31 и 33, в котором антитело представляет собой IgG1, а легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь.

[0056] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

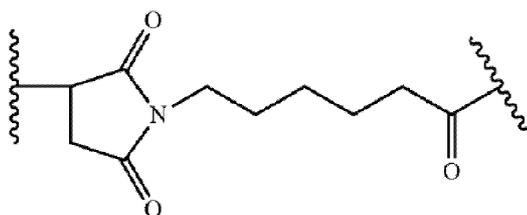
[0057] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления

1-35, в котором антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с каждой единицей MMAE посредством линкера.

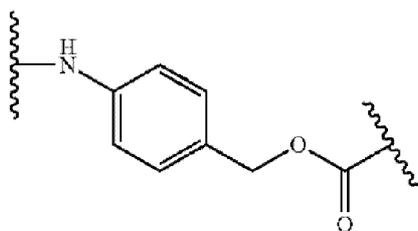
[0058] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, в котором линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0059] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 36 или 37, в котором линкер имеет формулу: $-Aa-Ww-Yu-$; где $-A-$ представляет собой растягиваемую единицу, a имеет значение 0 или 1; $-W-$ представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число от 0 до 12; а $-Y-$ является спейсерной единицей, u имеет значение 0, 1 или 2.

[0060] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 38, в котором растягиваемая единица имеет структуру Формулы (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; и спейсерная единица представляет собой группу PAB, имеющую структуру Формулы (2) ниже:



Формула (1)



Формула (2).

[0061] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 38 или 39, в котором растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE посредством карбаматной группы.

[0062] Вариант осуществления 41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-40, в котором ADC содержит от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0063] Вариант осуществления 42. Способ по любому из вариантов осуществления

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

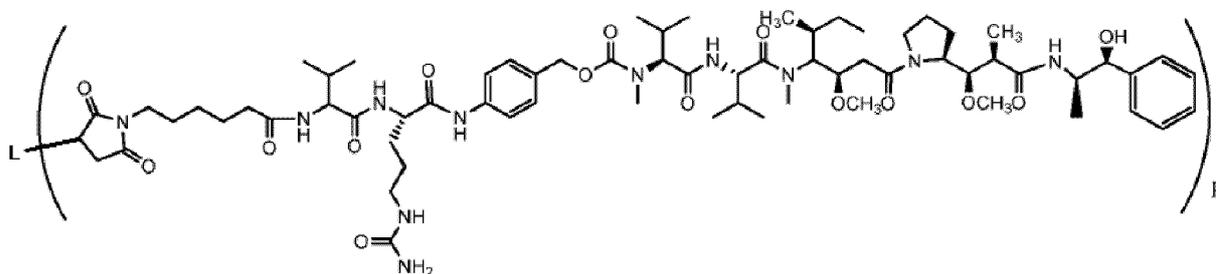
к ответу на запрос от 22.10.2024

1-41, в котором ADC содержит от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0064] Вариант осуществления 43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-42, в котором ADC содержит от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0065] Вариант осуществления 44. Способ по любому из вариантов осуществления 1-43, в котором ADC содержит от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0066] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-42, в котором ADC имеет следующую структуру:



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

[0067] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, в котором р равно от 2 до 8.

[0068] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 45 или 46, в котором р равно от 3 до 5.

[0069] Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 45-47, в котором р равно от 3 до 4.

[0070] Вариант осуществления 49. Способ по любому из вариантов осуществления 45-48, в котором р равно около 4.

[0071] Вариант осуществления 50. Способ по любому из вариантов осуществления 45-48, в котором среднее значение р эффективного количества конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет около 3,8.

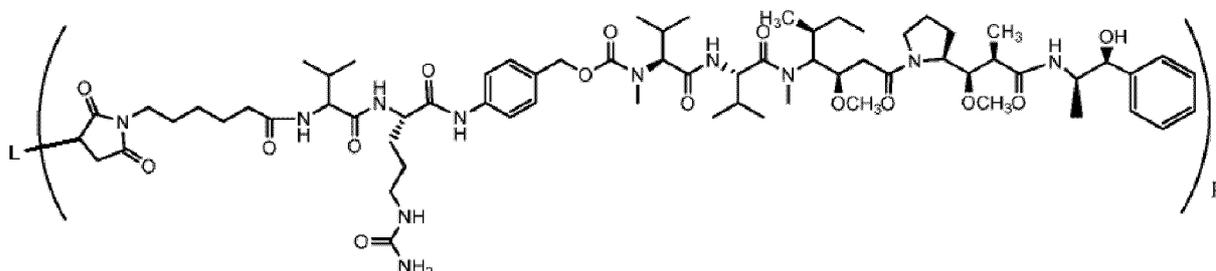
[0072] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50, в котором ADC составлен в фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

[0073] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 1-51, в котором ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

около 20 мМ L-гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы и гидрохлорида, и при этом рН фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

[0074] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 1–51, в котором ADC представлен в виде фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ моногидрата гидрохлорида гистидина, около 0,02 % (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5 % (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом рН фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

[0075] Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 1-53, в котором ADC имеет следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и р составляет от около 3 до около 4, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO:8, при этом ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, и при этом дозу вводят путем IV инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла.

[0076] Вариант осуществления 55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-54, в котором субъект имеет стадию cT2-T4aN0M0 MIBC.

[0077] Вариант осуществления 56. Способ по любому из вариантов осуществления 1-55, в котором субъект считается не соответствующим критериям лечения цисплатином, если выполняется один или более из следующих критериев: (a) GFR <60 мл/мин, но \geq 30 мл/мин, (где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи); (b) функциональный статус по шкале ECOG, равный 2; (c) потеря слуха по шкале NCI CTCAE, версия 4.03, степень \geq 2; и (d) сердечная недостаточность класса III по NYHA.

[0078] Вариант осуществления 57. Способ по любому из вариантов осуществления

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

1-56, в котором субъект не получал предшествующего системного лечения, химиолучевой терапии и/или лучевой терапии МВС.

[0079] Вариант осуществления 58. Способ по любому из вариантов осуществления 1-57, в котором субъект не получал ингибитор иммунных контрольных точек (CPI).

[0080] Вариант осуществления 59. Способ по варианту осуществления 58, в котором CPI представляет собой ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1).

[0081] Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 1-59, в котором субъект не получал агонист CD137, ингибитор CTLA-4 или агонист OX-40.

[0082] Вариант осуществления 61. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, в котором эффективное количество ADC составляет от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[0083] Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, в котором эффективное количество ADC составляет около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[0084] Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, в котором эффективное количество ADC составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта.

[0085] Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[0086] Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 1-60, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.

[0087] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 65, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[0088] Вариант осуществления 67. Способ по варианту осуществления 4 или 5, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.

[0089] Вариант осуществления 68. Способ по любому из вариантов осуществления 4, 5 или 67, в котором способ дополнительно включает (b) введение субъекту эффективного

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

количества ADC в течение в общей сложности 6 циклов через около 8 недель после получения субъектом RC+PLND в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла.

[0090] Вариант осуществления 69. Способ по варианту осуществления 67 или 68, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[0091] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 6 или 7, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.

[0092] Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления 5, 7 или 70, дополнительно включающий (с) введение субъекту эффективного количества ADC в течение в общей сложности 3 циклов через около 8 недель после (b) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла.

[0093] Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 70 или 71, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

[0094] Вариант осуществления 73. Способ по любому из вариантов осуществления 8-64, в котором эффективное количество ADC вводят субъекту-человеку в дни 1 и 8 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.

[0095] Вариант осуществления 74. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73, в котором ADC вводят путем внутривенной (IV) инъекции или инфузии.

[0096] Вариант осуществления 75. Способ по любому из вариантов осуществления 1-74, в котором рак представляет собой мышечно-инвазивный рак уротелия (MIUC).

[0097] Вариант осуществления 76. Способ по любому из вариантов осуществления 1-74, в котором рак представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC).

[0098] Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов реализации 1-76, в котором ADC представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[0099] Вариант осуществления 78. Способ по любому из вариантов осуществления 1-77, в котором общая выживаемость субъекта повышается на по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 6, по меньшей мере 8, по меньшей мере 10 или по меньшей мере 12 месяцев.

[00100] Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 1-78, в котором ADC вводят в виде монотерапии.

4. Краткое описание графических материалов

[00101] На Фиг. 1A-1E изображены нуклеотидные и аминокислотные последовательности белка нектина-4 (Фиг. 1A), нуклеотидные и аминокислотные

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1B**) и легкой цепи (**Фиг. 1C**) Ha22-2(2.4)6.1, и аминокислотные последовательности тяжелой цепи (**Фиг. 1D**) и легкой цепи Ha22-2(2.4)6.1 (**Фиг. 1E**).

[00102] На **фиг. 2** изображен общий дизайн клинического исследования, описанного в разделе 6.1. TURBT, трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря.

[00103] На **фиг. 3** изображена основная оценка качества жизни (QLQ-C-30) Европейской организации по исследованиям и лечению рака (EORTC) (EORTC-QLQ-C-30, текущая версия, версия 3), как описано в разделе 6.1.

[00104] На **фиг. 4** изображены параметры EuroQol-5 (EQ-5D-5L), описанные в разделе 6.1.

[00105] На **фиг. 5** показаны стадии заболевания MIBC (показанные на **фиг. 5** представляют собой Tis, Ta, T1, T2a, T2b, T3a, T3b, T4a и T4b) относительно анатомии мочевого пузыря и области таза, описанных в разделе 6.2 (см., например, www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html).

[00106] На **фиг. 6** показана бессобытийная выживаемость (БСВ), наблюдаемая в клиническом исследовании, описанном в разделе 6.2. MIBC EV Mono, субъекты, получавшие монотерапию энфортумабом ведотином мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

[00107] На **фиг. 7** представлен общий дизайн клинического исследования, описанного в разделе 6.3. TURBT, трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря.

5. Подробное описание

[00108] Перед дальнейшим описанием данного изобретения следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами осуществления, изложенными в данном документе, и также следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

5.1 Определения

[00109] Методы и процедуры, описанные или упомянутые в данном документе, включают те, которые в целом хорошо понятны и/или обычно используются специалистами в данной области с использованием традиционной методологии, например, широко используемые методологии, описанные в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3d ed. 2001); *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al. eds., 2003); *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic* (An ed. 2009); *Monoclonal*

Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); и Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010).

[00110] Если в данном документе не указано иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Для целей интерпретации этого описания будет применяться следующее описание терминов, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число, и наоборот. В случае, когда какое-либо из приведенных описаний терминов противоречит любому документу, включенному в данный посредством ссылки, приоритет имеет описание термина, приведенное ниже.

[00111] Термины «антитело», «иммуноглобулин» или «Ig» взаимозаменяемо употребляются в данном документе и используются в самом широком смысле и, в частности, включают, например, моноклональные антитела (включая агонистические, антагонистические, нейтрализующие антитела, полноразмерные или интактные моноклональные антитела), композиции антител с полиэпитопной или моноэпитопной специфичностью, поликлональные или моновалентные антитела, поливалентные антитела, мультиспецифические антитела (*например*, биспецифические антитела при условии, что они проявляют необходимую биологическую активность), образованные по меньшей мере из двух интактных антител, одноцепочечные антитела и фрагменты антител, описанные ниже. Антитело может быть человеческим, гуманизированным, химерным и/или с созревшей аффинностью, а также антителом других видов, например мышинным и кроличьим, и *т.д.* Подразумевается, что термин «антитело» включает полипептидный продукт В-клеток в рамках иммуноглобулинового класса полипептидов, который способен связываться с конкретным молекулярным антигеном и состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, где каждая пара содержит одну тяжелую цепь (около 50–70 кДа) и одну легкую цепь (около 25 кДа), каждая аминоконцевая часть каждой цепи содержит переменную область от около 100 до около 130 или более аминокислот, а каждая карбокси-концевая часть содержит константную область. *См., например*, Antibody Engineering (Vorrebaeck ed., 2d ed. 1995); и Kuby, Immunology (3d ed. 1997). В конкретных вариантах осуществления конкретный молекулярный антиген может быть связан антителом, представленным в данном документе, включая полипептид или эпитоп. Антитела также включают, но не ограничиваются этим, синтетические антитела, рекомбинантно полученные антитела, верблюдообразованные антитела, интратела, анти-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

идиотипические (анти-Id) антитела и функциональные фрагменты (*например*, антигенсвязывающие фрагменты) любых из вышеперечисленных антител, что относится к части полипептида тяжелой или легкой цепи антитела, которая сохраняет некоторую часть или всю активность связывания антитела, из которого был получен фрагмент. Неограничивающие примеры функциональных фрагментов (*например*, антигенсвязывающих фрагментов) включают одноцепочечные Fv (scFv) (*например*, включая моноспецифические, биспецифические *и т. д.*), фрагменты Fab, фрагменты F(ab'), фрагменты F(ab)₂, фрагменты F(ab')₂, дисульфид-связанные Fv (dsFv), фрагменты Fd, фрагменты Fv, диатело, триатело, тетратело и минитело. В частности, предложенные в данном документе антитела включают молекулы иммуноглобулина и иммунологически активные части молекул иммуноглобулина, например, антигенсвязывающие домены или молекулы, которые содержат антигенсвязывающий сайт, который связывается с антигеном (*например*, одна или более CDR антитела). Такие фрагменты антитела можно найти, например, в Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (1989); *Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference* (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, *Cell Biophysics* 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, *Meth. Enzymol.* 178:497-515; и Day, *Advanced Immunochemistry* (2d ed. 1990). Предложенные в данном документе антитела могут принадлежать любому классу (*например*, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA) или любому подклассу (*например*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) молекул иммуноглобулина. Антитела могут быть агонистическими антителами или антагонистическими антителами.

[00112] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высоко специфичными, при этом они направлены против одного антигенного сайта. В отличие от препаратов поликлональных антител, которые могут включать разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене.

[00113] «Антиген» представляет собой структуру, с которой может избирательно связываться антитело. Целевой антиген может представлять собой полипептид, углевод, нуклеиновую кислоту, липид, гаптен или другое природное или синтетическое соединение. В некоторых вариантах осуществления целевой антиген представляет собой полипептид. В определенных вариантах осуществления антиген связан с клеткой, например, присутствует

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

на клетке или в клетке, например, раковой клетке.

[00114] «Интактное» антитело представляет собой антитело, содержащее антигенсвязывающий сайт, а также CL и по меньшей мере константные области тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3. Константные области могут включать человеческие константные области или варианты их аминокислотной последовательности. В определенных вариантах осуществления интактное антитело имеет одну или более эффекторных функций.

[00115] Термины «антигенсвязывающий фрагмент», «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающая область» и подобные термины относятся к той части антитела, которая содержит аминокислотные остатки, которые взаимодействуют с антигеном и обеспечивают связывающему агенту его специфичность и аффинность к антигену (*например*, CDR). «Антигенсвязывающий фрагмент» в данном контексте включает «фрагмент антитела», который включает часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или переменная область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, без ограничения, Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела и ди-диатела (*см.*, *например*, Holliger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *et al.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; и патенты США № 5837242 и 6492123); одноцепочечные молекулы антитела (*см.*, *например*, патенты США № 4946778; 5260203; 5482858 и 5476786); антитела с двойным переменным доменом (*см.*, *например*, патент США № 7612181); антитела с одним переменным доменом (sdAb) (*см.*, *например*, Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; и Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[00116] Термины «связывается» или «связывание» относятся к взаимодействию между молекулами, включая, например, образование комплекса. Взаимодействия могут быть, например, нековалентными взаимодействиями, включая водородные связи, ионные связи, гидрофобные взаимодействия и/или ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Комплекс также может включать связывание двух или более молекул, удерживаемых вместе ковалентными или нековалентными связями, взаимодействиями или силами. Сила общих нековалентных взаимодействий между одним антигенсвязывающим сайтом на антителе и одним эпитопом целевой молекулы, такой как антиген, представляет аффинность антитела или функционального фрагмента к этому эпитопу. Отношение скорости диссоциации (k_{off}) к коэффициенту ассоциации (k_{on}) связывающей молекулы (*например*, антитела) к моновалентному антигену (k_{off}/k_{on}) представляет собой константу диссоциации K_D , что

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

обратно пропорционально аффинности. Чем меньше K_D , тем больше аффинность антитела. Значение K_D варьируется для разных комплексов антитела и антигена и зависит как от k_{on} , так и от k_{off} . Константа диссоциации K_D для антитела, представленного в настоящем документе, может быть определена с использованием любого метода, предоставленного в настоящем документе, или любого другого метода, хорошо известного специалистам в данной области техники. Аффинность в одном сайте связывания не всегда отражает истинную силу взаимодействия между антителом и антигеном. Когда комплексные антигены, содержащие множество повторяющихся антигенных детерминант, такие как поливалентный антиген, вступают в контакт с антителами, содержащими множество сайтов связывания, взаимодействие антитела с антигеном в одном сайте будет повышать вероятность реакции во втором сайте. Сила таких множественных взаимодействия между поливалентным антителом и антигеном называется авидностью.

[00117] В отношении антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, такие термины, как «связываться с», «специфически связывающиеся с» и аналогичные термины, также используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к связывающим молекулам антигенсвязывающих доменов, которые специфически связываются с антигеном, таким как полипептид. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, может быть перекрестно-реактивным с родственными антигенами. В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с антигеном или специфически связывается с ним, не вступает в перекрестную реакцию с другими антигенами. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывается или специфически связывается с антигеном, можно идентифицировать, например, с помощью иммуноанализа, Octet[®], Biacore[®] или других методов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент связывается с антигеном или специфически связывается с антигеном, когда оно связывается с антигеном с более высокой аффинностью, чем с любым перекрестно-реактивным антигеном, как определено с использованием экспериментальных методов, таких как радиоиммуноанализ (РИА) и иммуноферментный анализ (ELISA). Как правило, специфическая или избирательная реакция будет по меньшей мере вдвое превышать фоновый сигнал или шум, и может более чем в 10 раз превышать фон. См., например, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989) в отношении обсуждения, касающегося специфичности связывания. В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00118] «Аффинность связывания» в общем случае относится к силе суммарных нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (*например*, связывающего белка, такого как антитело) и ее партнером по связыванию (*например*, антигеном). Если не указано иное, в контексте данного документа «аффинность связывания» относится к действительной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие в соотношении 1:1 между членами связывающей пары (*например*, антителом и антигеном). Аффинность связывающей молекулы X к ее партнеру по связыванию Y в общем случае может быть представлена константой диссоциации (K_D).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Аффинность можно измерять обычными методами, известными в данной области техники, включая описанные в данном документе. Низкоаффинные антитела обычно связывают антиген медленно и имеют тенденцию легко диссоциировать, тогда как высокоаффинные антитела обычно связывают антиген быстрее и имеют тенденцию оставаться связанными дольше. В данной области техники известен ряд способов измерения аффинности связывания, любые из которых можно использовать в целях настоящего изобретения. Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают следующее. В одном варианте осуществления « K_D » или «значение K_D » может быть измерено с помощью анализа, известного в данной области техники, например, анализа связывания. K_D может быть измерена в анализе РИА, например, проводимом с Fab-версией представляющего интерес антитела и его антигеном (Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865- 81). K_D или значение K_D также могут быть измерены с помощью биослойной интерферометрии (BLI) или анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с помощью Octet®, используя, например, систему Octet®QK384, или Biacore®, используя, например, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000. «Скорость ассоциации» или « k_{on} » также можно определить с помощью тех же методов биослойной интерферометрии (BLI) или поверхностного плазмонного резонанса (SPR), описанных выше, с использованием, например, Octet ®QK384, Biacore®TM-2000 или Biacore®TM-3000.

[00119] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать «химерные» последовательности, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (см. Патент США № 4816567; и Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55).

[00120] В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «гуманизированных» форм нечеловеческих (*например*, мышиных) антител представляют собой химерные антитела, которые включают иммуноглобулины человека (*например*, реципиентное антитело), в которых нативные остатки CDR замещены остатками из соответствующих CDR отличного от человека вида (*например*, донорное антитело), такого как мышь, кролик или отличный от человека

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00121] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «полностью человеческого антитела» или «человеческого антитела», причем данные термины используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к антителу, которое содержит переменную область человека и, например, константную область человека. В конкретных вариантах осуществления термины относятся к антителу, которое содержит переменную область и константную область человеческого происхождения. «Полностью человеческие» антитела в некоторых вариантах осуществления могут также включать антитела, которые связывают полипептиды и кодируются последовательностями нуклеиновых кислот, которые представляют собой встречающиеся в природе соматические варианты последовательности нуклеиновой кислоты иммуноглобулина зародышевой линии человека. Термин «полностью человеческое антитело» включает антитела, содержащие переменные и константные области, соответствующие последовательностям иммуноглобулина зародышевой линии человека, как описано в Kabat *et al.* (см. Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). «Человеческое антитело» представляет собой антитело, которое имеет аминокислотную последовательность, которая соответствует таковой из антитела, вырабатываемого человеком, и/или была создана с помощью любых технологий

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00122] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать части «рекомбинантного человеческого антитела», при этом данный термин включает человеческие антитела, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными средствами, такими как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин, антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител человека, антитела, выделенные из животного (*например*, мыши или коровы), которое является трансгенным и/или трансхромосомным по генам иммуноглобулина человека (см., *например*, Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295) или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов иммуноглобулина человека с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека могут иметь переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека (см. Kabat, E. A. *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). При этом в определенных вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела можно подвергать *in vitro* мутагенезу (или, в случае использования животного, трансгенного в отношении последовательностей человеческого Ig, *in vivo* соматическому мутагенезу) и, таким образом, аминокислотные последовательности VH- и VL-областей рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей VH и VL человеческой зародышевой линии и родственны им, в природе могут не существовать в рамках репертуара антител человеческой зародышевой линии *in vivo*.

[00123] В определенных вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты могут содержать часть «моноклонального антитела», при этом используемый термин относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, *например*, отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах, и каждое моноклональное антитело обычно распознает один эпитоп на антигене. В конкретных вариантах осуществления «моноклональное антитело», используемое в данном документе, представляет собой антитело, продуцируемое одной гибридомой или другой клеткой. Термин «моноклональное» не ограничен каким-либо конкретным способом получения антитела. Например, моноклональные антитела, применимые в данном изобретении, могут быть получены с помощью гибридомной методологии, впервые описанной Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495, или могут быть получены с помощью методов рекомбинантных ДНК в бактериальных клетках или эукариотических клетках животных или растений (*см.*, *например*, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с помощью способов, описанных, например, в Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28 и Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97. Другие способы получения клональных клеточных линий и экспрессируемых ими моноклональных антител хорошо известны в данной области техники. *См.*, *например*, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002).

[00124] Как правило, 4-цепочечная единица антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. В случае IgG 4-цепочечная единица в целом имеет массу около 150000 дальтон. Каждая L-цепь связана с H-цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как две H-цепи связаны друг с другом одной или более дисульфидными

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00125] Термин «Fab» или «область Fab» относится к области антитела, которая связывается с антигенами. Обычный IgG, как правило, содержит две области Fab, каждая из которых расположена на одном из двух плеч Y-образной структуры IgG. Каждая область Fab обычно состоит из одной переменной области и одной константной области каждой из тяжелой и легкой цепи. Более конкретно, переменная область и константная область тяжелой цепи в области Fab представляют собой области VH и CH1, а переменная область и константная область легкой цепи в области Fab представляют собой области VL и CL. VH, CH1, VL и CL в области Fab могут быть расположены различными способами для придания антигенсвязывающей способности в соответствии с данным изобретением. Например, области VH и CH1 могут быть на одном полипептиде, а области VL и CL могут быть на отдельном полипептиде, аналогично области Fab обычного IgG. Альтернативно, все области VH, CH1, VL и CL могут быть на одном и том же полипептиде и ориентированы в разном порядке, как более подробно описано в разделах ниже.

[00126] Термины «переменная область», «переменный домен», «V-область» или «V-домен» относятся к части легкой или тяжелой цепей антитела, которая в общем случае расположена в амино-конце легкой или тяжелой цепи и имеет длину от около 120 до 130 аминокислот в тяжелой цепи и от около 100 до 110 аминокислот в легкой цепи, и обуславливает связывание и специфичность каждого конкретного антитела к его конкретному антигену. Переменная область тяжелой цепи может называться «VH». Переменная область легкой цепи может называться «VL». Термин «переменный» относится к тому факту, что определенные сегменты переменных областей сильно

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00127] Термины «нумерация остатков вариабельной области по Kabat» или «нумерация аминокислотных позиций по Kabat» и их вариации относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных областей тяжелой цепи или вариабельных областей легкой цепи при составлении антител в Kabat *et al.*, *выше*. При использовании этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество или дополнительное количество аминокислот, что соответствует укорочению FR или CDR вариабельного домена или вставке в них. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может содержать вставку одной аминокислоты (остаток 52a в соответствии с Kabat) после остатка 52 и три вставленных остатка (*например*, остатки 82a, 82b и 82c и *т. д.* в соответствии с Kabat) после остатка 82. Нумерация остатков по Kabat может быть определена для данного антитела путем выравнивания областей гомологии в последовательности антитела со «стандартной» пронумерованной по Kabat

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00128] Термин «тяжелая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 50–70 кДа, в которой амино-концевая часть содержит варибельную область от около 120 до 130 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Константная область может принадлежать одному из пяти разных типов (*например*, изотипов), называемых альфа (α), дельта (δ), эpsilon (ϵ), гамма (γ) и мю (μ) на основании аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Разные тяжелые цепи отличаются по размеру: α , δ и γ содержат приблизительно 450 аминокислот, тогда как μ и ϵ содержат приблизительно 550 аминокислот. В комбинации с легкой цепью эти разные типы тяжелых цепей обуславливают наличие пяти хорошо известных классов (*например*, изотипов) антител, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, соответственно, включая подклассы IgG, а именно IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[00129] Термин «легкая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи массой около 25 кДа, в которой амино-концевая часть содержит варибельную область от около 100 до 110 или более аминокислот, а карбокси-концевая часть содержит константную область. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Существуют два разных типа, называемых каппа (κ) или лямбда (λ) на основании аминокислотной последовательности их константных доменов.

[00130] Используемые в данном документе термины «гиперварибельная область», «HVR», «область, определяющая комплементарность» и «CDR» используются взаимозаменяемо. «CDR» относится к одной из трех гиперварибельных областей (H1, H2 или H3) в пределах некаркасной области β -складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гиперварибельных областей (L1, L2 или L3) в пределах некаркасной области β -складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности варибельной области, перемежающиеся

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

последовательностями каркасной области.

[00131] Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены с помощью хорошо известных систем нумерации. Например, определяющие комплементарность области по Kabat (CDR) основаны на вариабельности последовательности и являются наиболее применимыми (см., например, Kabat *et al.*, *выше*). Chothia, напротив, относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-17). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации согласно системе нумерации по Kabat варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Kabat в H35A и H35B размещаются вставки; если ни 35A ни 35B не присутствуют, петля заканчивается в 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается в 33; если присутствуют оба 35A и 35B, петля заканчивается в 34). Гипервариабельные области AbM представляет компромиссный вариант между CDR по Kabat и структурными петлями по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, *Antibody Engineering Vol. 2* (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур. Была также разработана и стала широко применяться универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System[®] (Lafranc *et al.*, 2003, *Dev. Comp. Immunol.* 27(1):55-77). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (ТКР) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В данном документе CDR указаны в терминах как аминокислотной последовательности, так и расположения в легкой или тяжелой цепи. Так как «расположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина является консервативным среди разных видов и представлено в структурах, называемых петлями, с помощью систем нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными характеристиками, остатки CDR и каркасной области легко определимы. Эту информацию можно использовать при прививании и замещении остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида в акцепторную каркасную область из, как правило, человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (АНон) была разработана Honegger and Plückthun, 2001, *J. Mol. Biol.* 309: 657-70. Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию Kabat и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

техники (см., например, Kabat, *выше*; Chothia and Lesk, *выше*; Martin, *выше*; Lefranc *et al.*, *выше*). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены ниже в Таблице 1.

Таблица 1.

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

[00132] Границы заданных CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Таким образом, если не указано иное, термины «CDR» и «определяющая комплементарность область» данного антитела или его области, такие как вариабельная область, а также отдельные CDR (*например*, «CDR-H1, CDR-H2) следует понимать, что антитело или его область охватывают область, определяющую комплементарность, как определено любой из известных схем, описанных в данном документе *выше*. В некоторых случаях указана схема идентификации конкретной CDR или CDR, например, CDR, как определено методом Kabat, Chothia или Contact. В других случаях приводится конкретная аминокислотная последовательность CDR.

[00133] Гипервариабельные области могут включать «расширенные гипервариабельные области», а именно: 24-36 или 24-34 (L1), 46-56 или 50-56 (L2) и 89-97 или 89-96 (L3) в VL, и 26-35 или 26-35A (H1), 50-65 или 49-65 (H2) и 93-102, 94-102, или 95-102 (H3) в VH.

[00134] Термины «константная область» или «константный домен» относятся к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не принимает участие в связывании антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Этот термин относится к части молекулы иммуноглобулина, включающей более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, варибельной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

[00135] Термин «каркасная область» или «FR» относится к остаткам варибельной области, которые фланкируют CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки варибельного домена, отличные от остатков гиперварибельной области или остатков CDR.

[00136] В данном документе термин «Fc-область» употребляется для определения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включая, например, Fc-области нативной последовательности, рекомбинантные Fc-области и варианты Fc-области. Хотя границы Fc-области тяжелой цепи иммуноглобулина могут варьировать, Fc-область тяжелой цепи человеческого IgG часто определяют как участок от аминокислотного остатка в позиции Cys226 или от Pro230 до его карбокси-конца. C-концевой лизин (остаток 447 в соответствии с системой нумерации EU) области Fc может быть удален, например, во время получения или очистки антитела, или путем рекомбинантного конструирования нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела. Соответственно, композиция интактных антител может содержать популяции антител, в которых удалены все остатки K447, популяции антител, в которых не удалены остатки K447, и популяции антител, содержащие смесь из антител с остатком K447 и без него. «Функциональная Fc-область» обладает «эффекторной функцией» Fc-области с нативной последовательностью. Типовые «эффекторные функции» включают связывание C1q; КЗЦ; связывание Fc-рецептора; АЗКЦ; фагоцитоз; подавление рецепторов клеточной поверхности (*например*, В-клеточного рецептора); *т.д.* Такие эффекторные функции обычно требуют объединения Fc-области со связывающей областью или связывающим доменом (*например*, варибельной областью или доменом антитела) и могут быть оценены с использованием различных анализов, известных специалистам в данной области. «Вариантная Fc-область» содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от нативной последовательности Fc-области за счет по меньшей мере одной аминокислотной модификации (*например*, замены, добавления или делеции). В определенных вариантах осуществления вариантная Fc-область содержит по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

нативной последовательностью Fc-области или с Fc-областью родительского полипептида, например, от около одной до около десяти аминокислотных замен или от около одной до около пяти аминокислотных замен в нативной последовательности Fc-области или в Fc-области родительского полипептида. В данном документе вариантная Fc-область может иметь по меньшей мере около 80% гомологии с нативной последовательностью Fc-области и/или с Fc-областью родительского полипептида, или по меньшей мере около 90% гомологии с ними, например, по меньшей мере около 95% гомологии с ними.

[00137] Используемый в данном документе термин «эпитоп» относится к локализованному участку антигена, с которым связывающая молекула, (*например*, антитело) может специфически связываться. Эпитоп может быть линейным эпитопом или конформационным, нелинейным или прерывистым эпитопом. В случае полипептидного антигена, например, эпитоп может представлять собой смежные аминокислоты полипептида («линейный» эпитоп) или эпитоп может включать аминокислоты из двух или более несмежных областей полипептида («конформационный», «нелинейный» или «прерывистый» эпитоп). Специалисту в данной области будет понятно, что, как правило, линейный эпитоп может зависеть или не зависеть от вторичной, третичной или четвертичной структуры. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающая молекула связывается с группой аминокислот независимо от того, уложены ли они в естественную трехмерную белковую структуру. В других вариантах осуществления связывающая молекула требует, чтобы аминокислотные остатки, составляющие эпитоп, проявляли определенную конформацию (*например*, изгиб, скручивание, поворот или складывание) для распознавания и связывания эпитопа.

[00138] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может быть разделен не аминокислотами. Кроме того, указанные термины включают аминокислотный полимер, который был модифицирован природным путем или путем вмешательства; например, образованием дисульфидных связей, гликозилированием, липидацией, ацетилированием, фосфорилированием или любыми другими манипуляциями или модификациями. Также в определение включены, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислоты, включая, помимо прочего, неприродные аминокислоты, а также другие модификации, известные в данной области. Понятно, что, поскольку полипептиды по данному описанию могут быть основаны

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

на антителах или других членах надсемейства иммуноглобулинов, в некоторых вариантах осуществления «полипептид» может встречаться в виде одной цепи или в виде двух или более связанных цепей.

[00139] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» означает то, что он одобрен регуляторным органом Федерального правительства или правительства штата, или приведен в Фармакопее США, Европейской фармакопее или другой общепризнанной фармакопее для применения для животных и, в частности, для человека.

[00140] «Экципиент» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Экципиенты включают, например, инкапсулирующие материалы или добавки, такие как ускорители абсорбции, антиоксиданты, связывающие вещества, буферы, носители, покрывающие агенты, красители, разбавители, дезинтегрирующие агенты, эмульгаторы, наполнители, филлеры, ароматизаторы, увлажнители, смазывающие вещества, отдушки, консерванты, пропелленты, разделительные агенты, стерилизующие агенты, подсластители, солюбилизаторы, смачивающие агенты и их смеси. Термин «экципиент» может также относиться к разбавителю, адьюванту (*например*, адьюванту Фрейндса (полному или неполному) или носителю.

[00141] В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблемы или осложнений, соответствующие разумному соотношению польза/риск. *См., например*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты нетоксичны для клетки или млекопитающего, подвергающихся их воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой водный раствор с рН-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

буфером.

[00142] Аббревиатура «ММАЕ» относится к монометилауристатину Е.

[00143] Если в контексте не указано иное, дефис (-) обозначает точку присоединения к боковой молекуле.

[00144] Термин «химиотерапевтический агент» относится ко всем химическим соединениям, которые эффективно ингибируют рост опухоли. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты; например, азотистые иприты, соединения этиленмина и алкилсульфонаты; антиметаболиты, например, антагонисты фолиевой кислоты, пурина или пиримидина; митотические ингибиторы, например антитубулиновые агенты, такие как алкалоиды барвинка, ауристатины и производные подофиллотоксина; цитотоксические антибиотики; соединения, которые повреждают или препятствуют экспрессии или репликации ДНК, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК; и антагонисты рецепторов фактора роста. Кроме того, химиотерапевтические агенты включают цитотоксические агенты (как определено в данном документе), антитела, биологические молекулы и малые молекулы.

[00145] Используемый в данном документе термин «консервативная замена» относится к заменам аминокислот, известным специалистам в данной области, и которые могут быть осуществлены, как правило, без изменения биологической активности полученной молекулы. Специалистам в данной области известно, что, как правило, замены отдельных аминокислот в несущественных участках полипептида существенно не изменяют биологическую активность (*см., например, Watson, et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987)*). Такие иллюстративные замены предпочтительно выполняются в соответствии с теми, которые изложены в Таблице 2 и Таблице 3. Например, такие изменения включают замену изолейцина (I), валина (V) и лейцина (L) на любую другую из этих гидрофобных аминокислот; аспарагиновую кислоту (D) на глутаминовую кислоту (E) и наоборот; глутамин (Q) на аспарагин (N) и наоборот; и серин (S) на треонин (T) и наоборот. Другие замены также можно считать консервативными, в зависимости от окружения конкретной аминокислоты и ее роли в трехмерной структуре белка. Например, глицин (G) и аланин (A) часто могут быть взаимозаменяемыми, как и аланин (A) и валин (V). Метионин (M), относительно гидрофобный, часто можно заменить лейцином и изолейцином, а иногда и валином. Лизин (K) и аргинин (R) часто являются взаимозаменяемыми в местах, в которых существенным

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

признаком аминокислотного остатка является его заряд, а различные рК этих двух аминокислотных остатков не имеют значения. Другие изменения можно считать «консервативными» в определенных средах (см., например Таблицу 3 в данном документе; стр. 13-15 “Biochemistry” 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff *et al.*, PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei *et al.*, J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886). Другие замены также допустимы и могут быть определены эмпирически или в соответствии с известными консервативными заменами.

Таблица 2 Сокращения аминокислот

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

Таблица 3 Аминокислотная замена или матрица подобия

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

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.	
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A	
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C	
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D	
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E	
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F	
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G	
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H	
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I	
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K	
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L	
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M	
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N	
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P	
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q	
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R	
															4	1	-2	-3	-2	S	
																5	0	-2	-2	T	
																	4	-3	-1	V	
																		11	2	W	
																				7	Y

[00146] Термин «гомология» или «гомологичный» предназначен для обозначения сходства последовательностей между двумя полинуклеотидами или между двумя полипептидами. Сходство можно определить путем сравнения позиции в каждой последовательности, которую можно выровнять для целей сравнения. Если данное положение двух полипептидных последовательностей не идентично, сходство или консервативность этого положения можно определить путем оценки сходства аминокислоты в положении, например, согласно Таблице 3. Степень сходства между последовательностями является функцией количества совпадающих или гомологичных

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

положений, общих для последовательностей. Выравнивание двух последовательностей для определения их процентного сходства последовательностей может быть выполнено с использованием программ, известных в данной области, таких как, например, программы, описанные в Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999). Предпочтительно для выравнивания используются параметры по умолчанию, примеры которых приведены ниже. Одной из хорошо известных в данной области техники программ выравнивания, которую можно использовать, является BLAST, установленная на параметры по умолчанию. Например, программы BLASTN и BLASTP могут использоваться с использованием следующих параметров по умолчанию: генетический код = стандарт; фильтр = отсутствует; нить = обе; граничное значение = 60; ожидание = 10; матрица = BLOSUM62; описания = 50 последовательностей; сортировать по параметру = ВЫСОКИЙ БАЛЛ; базы данных = избыточные, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank translations CDS + SwissProtein + SPupdate + PIR. Подробности этих программ можно найти в Национальном центре биотехнологической информации.

[00147] Термин «гомологи» данной аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты предназначен для обозначения того, что соответствующие последовательности «гомологов» обладают существенной идентичностью или гомологией с данной аминокислотной последовательностью или последовательностью нуклеиновой кислоты.

[00148] Определение процента идентичности между двумя последовательностями (*например*, аминокислотными последовательностями или последовательностями нуклеиновых кислот) может быть выполнено с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм Karlin and Altschul, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:2264 2268, модифицированный как в Karlin and Altschul, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873 5877. Такой алгоритм заложен в программах NBLAST и XBLAST Altschul *et al.*, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403. Поиск нуклеотидов BLAST можно выполнять с установленными параметрами программы нуклеотидов NBLAST, *например*, для оценки=100, длины слова =12, чтобы получить нуклеотидные последовательности, гомологичные молекулам нуклеиновой кислоты, описанным в данном документе. Поиск белка BLAST может быть выполнен с установленными параметрами программы XBLAST, *например*, для оценки=50, длины слова=3, чтобы получить аминокислотные последовательности, гомологичные белковой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

молекуле, описанной в данном документе. Для получения выравнивания с внесенными в целях сравнения гэпами можно использовать BLAST с гэпами, как описано в Altschul *et al.*, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402. В качестве альтернативы PSI BLAST можно использовать для выполнения повторного поиска, который обнаруживает отдаленные отношения между молекулами (*Id.*). При использовании программ BLAST, Gapped BLAST и PSI Blast можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (*например*, XBLAST и NBLAST) (*см., например*, Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) во всемирной сети, ncbi.nlm.nih.gov). Другим неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Myers and Miller, 1988, *CABIOS* 4:11-17. Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета выравнивания последовательностей GCG. При использовании программы ALIGN для сравнения аминокислотных последовательностей можно использовать таблицу весовых остатков PAM120, штраф за длину гэпа 12 и штраф за гэп 4.

[00149] Процентная идентичность между двумя последовательностями может быть определена с использованием методов, аналогичных описанным выше, с пропусками или без них. При вычислении процентной идентичности обычно учитываются только точные совпадения.

[00150] Термин «цитотоксический агент» относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает экспрессионную активность клеток, функцию клеток и/или вызывает разрушение клеток. Этот термин включает радиоактивные изотопы, химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибного, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или их варианты. Примеры цитотоксических агентов включают, но не ограничиваются ими, ауристатины (*например*, ауристин Е, ауристин F, MMAE и MMAF), аурамицины, майтанзиноиды, рицин, А-цепь рицина, комбрестатин, дуокармицины, доластатины, доксорубин, даунорубин, таксолы, цисплатин, сс1065, бромид этидия, митомицин, этопозид, тенопозид, винкристин, винбластин, колхицин, дигидроксиантрацидион, актиномицин, дифтерийный токсин, экзотоксин *Pseudomonas* (PE) А, PE40, абрин, А-цепь абрина, А-цепь модекцина, альфа-сарцин, гелонин, митогеллин, ретстриктоцин, феномицин, эномицин, курицин, кротин, калихеамицин, ингибитор *Saponaia officinalis*, глюкокортикоид и другие химиотерапевтические агенты, а также радиоизотопы, такие как At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} или ^{213}Bi , P^{32} и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

радиоактивные изотопы Lu, включая Lu¹⁷⁷. Антитела также могут быть конъюгированы с ферментом, активирующим противораковое пролекарство, способным превращать пролекарство в его активную форму.

[00151] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству связывающей молекулы (*например*, антитела) или фармацевтической композиции, представленной в данном документе, которое является достаточным для получения желаемого результата.

[00152] Термины «субъект» и «пациент» могут употребляться взаимозаменяемо. В контексте данного документа в определенных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, отличное от приматов (*например*, корову, свинью, лошадь, кошку, собаку, крысу *и т. д.*) или примата (*например*, обезьяну и человека). В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, *например*, человека, у которого диагностировано состояние или расстройство. В другом варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, *например* человека, с риском развития состояния или расстройства.

[00153] Термины «вводить» или «введение» относятся к действию, состоящему в инъекции или ином варианте физической доставки вещества в том виде, в котором оно существует за пределами организма, в организм пациента, например, путем мукозальной, интродермальной, внутривенной, внутримышечной доставки, и/или любому другому способу физической доставки, описанному в данном документе или известному в данной области техники.

[00154] Используемые в данном документе термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к уменьшению или облегчению прогрессирующего, тяжести и/или продолжительности заболевания или состояния в результате применения одного или более видов терапии. Лечение можно определить, оценив, произошло ли уменьшение, облегчение и/или ослабление одного или более симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного заболевания. Термин «лечение» включает как сдерживание, так и облегчение заболевания. Термины «управлять» и «управление» относятся к благоприятным эффектам, которые субъект получает от терапии, которая не обязательно приводит к излечению заболевания.

[00155] Термины «предотвращать», «предотвращение» и «профилактика» относятся к

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

снижению вероятности возникновения (или рецидива) заболевания, расстройства, состояния или ассоциированного симптома(ов) (*например*, рака).

[00156] Термин «рак» или «раковая клетка» используется в данном документе для обозначения ткани или клетки, обнаруживаемой в новообразовании, которая обладает характеристиками, отличающими ее от нормальной ткани или клеток ткани. К таким характеристикам относятся, помимо прочего: степень анаплазии, неправильная форма, нечеткость клеточного контура, размер ядра, изменения структуры ядра или цитоплазмы, другие фенотипические изменения, наличие клеточных белков, указывающих на рак или предраковое состояние, повышенное количество митозов и способность к метастазированию. Слова, относящиеся к «раку», включают карциному, саркому, опухоль, эпителиому, лейкемию, лимфому, полип и фиброз, трансформацию, новообразование и т.п.

[00157] Используемый в данном документе термин «местно-распространенный» рак относится к раку, который распространился из места своего возникновения в близлежащие ткани или лимфатические узлы.

[00158] Используемый в данном документе термин «метастатический» рак относится к раку, который распространился из того места, где он начался, в другую часть тела.

[00159] Используемый в данном документе термин «почти столь же эффективный» означает, что лечение является на по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% таким же эффективным, как и терапия SOC.

[00160] Термины «около» и «приблизительно» означают в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10%, в пределах 9%, в пределах 8%, в пределах 7%, в пределах 6%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или менее заданного значения или диапазона.

[00161] Как используется в настоящем описании и формуле изобретения, формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[00162] Следует понимать, что в тех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с термином «содержащий», также предусмотрены аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий по существу из». Следует понимать, что во всех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с формулировкой «состоящий преимущественно из», также

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

предложены иные аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из».

[00163] Подразумевается, что термин «и/или», используемый в данном документе в таком выражении, как «А и/или В», включает как А, так и В; А или В; А (отдельно) и В (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: А, В, и С; А, В, или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (только); В (только); и С (только).

[00164] Термин «вариант» относится к молекуле, которая демонстрирует отклонение от описанного типа или нормы, такой как белок, который имеет один или более различных аминокислотных остатков в соответствующем положении (положениях) конкретно описанного белка (например, белок 191P4D12 показано на **Фиг. 1А**.) Аналог является примером вариантного белка. Изоформы сплайсинга и полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) являются дополнительными примерами вариантов.

[00165] «Белки 191P4D12» и/или «родственные 191P4D12 белки» по изобретению включают те, которые конкретно идентифицированы в настоящем документе (см. **Фиг. 1А**), а также аллельные варианты, варианты с консервативными заменами, аналоги и гомологи, которые могут быть выделены/получены и охарактеризованы без ненадлежащего экспериментирования с использованием методов, изложенных в настоящем документе, или легкодоступных в данной области техники. Также включены слитые белки, которые объединяют части различных белков 191P4D12 или их фрагменты, а также слитые белки белка 191P4D12 и гетерологичного полипептида. Такие белки 191P4D12 в совокупности называются родственными 191P4D12 белками, белками по изобретению или 191P4D12. Термин «родственный 191P4D12 белок» относится к полипептидному фрагменту или последовательности белка 191P4D12 из 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, или более 25 аминокислот; или по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339 или более аминокислот. Термин «191P4D12» используется взаимозаменяемо с нектином-4.

5.2 Способы лечения рака

[00166] Рак уротелия и рак мочевого пузыря, включая мышечно-инвазивный рак уротелия (МИУС) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИВС), у пациентов, которые не соответствуют критериям лечения цисплатином, представляют собой заболевания, которые особенно трудно поддаются лечению. Как правило, пациенты, не

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

соответствующие критериям лечения цисплатином, с МIUC и МIBC являются несколько уязвимыми и страдают от множественных сопутствующих заболеваний, выходящих за рамки их рака уротелия/рака мочевого пузыря. Как отмечалось в разделе «Уровень техники» выше, в настоящее время не существует стандартных вариантов неoadьювантной терапии для пациентов с МIBC или МIUC, не соответствующих критериям лечения цисплатином. Вместо этого эти пациенты, как правило, получают непосредственное хирургическое лечение. В настоящем описании представлены эффективные и безопасные неoadьювантные и периоперационные способы лечения пациентов с раком уротелия и/или раком мочевого пузыря, и, в частности, мышечно-инвазивным раком уротелия (МIUC) или мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МIBC), которые не соответствуют критериям лечения цисплатином в этих условиях.

[00167] Например, результаты, описанные в данном документе, демонстрируют, что в некоторых вариантах осуществления эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC, как описано в данном документе, аналогична эффективности лечения, наблюдаемой у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином (т.е. более здоровых пациентов), получавших стандартное лечение (SOC), применяемое для лечения субъектов с МIUC или МIBC, соответствующих критериям лечения цисплатином. Результаты, описанные в данном документе, дополнительно демонстрируют, что в определенных вариантах осуществления даже после нескольких циклов лечения ADC, описанного в данном документе, субъект остается соответствующим критериям радикальной цистэктомии и хирургического вмешательства по рассечению тазовых лимфатических узлов (RC+PLND), т.е. способ достаточно переносится, так что субъект остается достаточно здоровым, чтобы получить хирургическое вмешательство после неoadьювантного лечения. Наконец, результаты, описанные в данном документе, дополнительно демонстрируют, что в определенных вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, описанного в данном документе, который вводят субъекту, не соответствующего критериям лечения цисплатином, может быть равно или меньше количества циклов SOC-терапии, применяемой для лечения субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином (т.е. более здоровых субъектов), с МIUC или МIBC. До получения результатов, описанных в данном документе, существовала значительная неопределенность в отношении того, будут ли способы, представленные в данном документе, эффективными и переносимыми, учитывая, что эта популяция пациентов исторически оказалась настолько трудно поддающейся лечению, и учитывая, что в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

настоящее время не существует стандартного лечения для пациентов с MIBC и MIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином. Таким образом, уровень эффективности и безопасности, полученный с использованием способов, описанных в данном документе, был особенно заметным и удивительным.

5.2.1 Способы лечения рака в целом и для отдельных пациентов

[00168] В данном документе представлены способы лечения различных видов рака у субъектов, включая субъектов с раком уротелия, с использованием конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), который связывает 191P4D12 (нектин-4).

[00169] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рака у субъекта-человека с применением ADC, который связывает 191P4D12 (нектин-4). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мышечно-инвазивный рак уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4). В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единиц цитотоксического или цитостатического средства. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единиц средства на основе ауристатиона. В некоторых вариантах осуществления ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатиона E (MMAE). Дополнительные примеры подходящих ADC, которые могут быть использованы в способах, раскрытых в данном документе, приведены в разделе 5.3.2. В некоторых вариантах осуществления субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином). В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

[00170] В некоторых вариантах осуществления после стадии введения субъекту проводят радикальную цистэктомию и диссекцию тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) как часть лечения рака (т.е. лечение рака дополнительно включает радикальную цистэктомию и диссекцию тазовых лимфатических узлов (RC+PLND)). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту 2 или 3 циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту 2 циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту 3 циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак уротелия или рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мышечно-инвазивный рак уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). В некоторых вариантах осуществления субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином).

[00171] В одном аспекте способ включает введение субъекту 3 циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC); при этом после стадии введения субъект получает радикальную цистэктомию и диссекцию тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) как часть лечения рака; при этом ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); при этом субъект имеет мышечно-инвазивный рак уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC); при этом субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином).

[00172] В одном аспекте способ включает (i) введение субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла эффективного количества ADC, где ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (ii) выполнение радикальной цистэктомии и диссекции тазовых лимфатических узлов

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(RC+PLND) у субъекта; и (iii) через около 8 недель после стадии (ii) введение субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла эффективного количества ADC в общей сложности в течение 6 циклов; при этом субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет 1,25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления на стадии (iii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 5 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (iii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (iii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (iii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 2 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (iii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 1 цикла.

[00173] В одном аспекте способ включает (i) введение субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла эффективного количества ADC, где ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ), где после стадии введения субъект получает RC+PLND как часть лечения рака; и (ii) после того, как субъект получает RC+PLND, введение субъекту эффективного количества ADC в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение в общей сложности 6 циклов через около 8 недель после того, как субъект получает RC+PLND; при этом субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет 1,25 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 5 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 2 циклов. В некоторых вариантах осуществления на стадии (ii) эффективное количество ADC вводят в общей сложности в течение 1 цикла.

[00174] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, субъект-человек получает RC+PLND через от около четырех (4) до около

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления субъект-человек получает RC+PLND через от около восьми (8) до около десяти (10) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через от около девяти (9) до около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку.

[00175] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, субъект-человек получает RC+PLND через около четырех (4) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около пяти (5) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около шести (6) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около семи (7) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около восьми (8) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около девяти (9) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около десяти (10) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек получает RC+PLND через около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку.

[00176] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию (b) выполнения радикальной цистэктомии и диссекции лимфатических узлов таза (RC+PLND) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около пяти (5) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около шести (6) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около семи (7) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около восьми (8) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около девяти (9) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около десяти (10) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около одиннадцати (11) до около двенадцати (12) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около одиннадцати (11) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около десяти (10) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около девяти (9) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около восьми (8) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около семи (7) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около шести (6) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около четырех (4) до около пяти (5) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около шести (6) до около восьми (8) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около семи (7) до около девяти (9) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около восьми (8) до около десяти (10) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через от около девяти (9) до около одиннадцати (11) недель после стадии (a).

[00177] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, стадию (b) проводят через около четырех (4) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около пяти (5) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около шести (6) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около семи (7) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около восьми (8) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около девяти (9) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около десяти (10) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около одиннадцати (11) недель после стадии (a). В некоторых вариантах осуществления стадию (b) проводят через около двенадцати (12) недель после стадии (a).

[00178] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

патоморфологического ответа (pCRR) в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления популяцию субъектов лечат указанными способами, и частота полного патоморфологического ответа (pCRR) в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления популяцию субъектов лечат указанными способами, и частота полного патоморфологического ответа (pCRR) в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления популяцию субъектов лечат указанными способами, и частота полного патоморфологического ответа (pCRR) в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 75%.

[00180] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 75%.

[00181] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 85%. В некоторых вариантах осуществления популяцию субъектов лечат указанными способами, и частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере 90%.

[00183] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 75%.

[00184] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения рака уротелия или рака мочевого пузыря у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (b) субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (c) количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям получения цисплатина, равно или меньше количества циклов стандартной терапии (SOC), применяемой для лечения субъектов с M1UC или M1BC, соответствующих критериям получения цисплатина. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

[00185] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения мышечно-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (b) субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (c) количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям получения цисплатина, равно или меньше количества циклов стандартной терапии (SOC), применяемой для лечения субъектов с MIUC или MIBC, соответствующих критериям получения цисплатина.

[00186] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатина, включает (i) метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC), или (ii) гемцитабин плюс цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатина, включает метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC). В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает гемцитабин плюс цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает введение ингибитора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или ингибитора лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1). В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает: i. цисплатин; ii. метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC); iii. гемцитабин плюс цисплатин; iv. введение ингибитора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1); или v. введение ингибитора лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1).

[00187] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, составляет 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, составляет 3 или 4. В некоторых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему лечению цисплатином, составляет 4. В некоторых вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, составляет 3. В некоторых вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, составляет 2. В некоторых вариантах осуществления количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, составляет 1.

[00188] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, способ дополнительно включает выполнение радикальной цистэктомии и хирургического вмешательства по рассечению лимфатических узлов таза (RC+PLND) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около пяти (5) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около шести (6) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около семи (7) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около восьми (8) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около девяти (9) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около десяти (10) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около одиннадцати (11) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около десяти (10) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около девяти (9) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около восьми (8) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около семи (7) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около шести (6) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около пяти (5) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около шести (6) до около восьми (8) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около семи (7) до около девяти (9) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около восьми (8) до около десяти (10) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около девяти (9) до около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку.

[00189] В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около четырех (4) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около пяти (5) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около шести (6) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около семи (7) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около восьми (8) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около девяти (9) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около десяти (10) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку.

[00190] В одном аспекте в данном документе представлены способы введения субъекту неoadьювантной или периоперационной терапии для лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (ММАЕ); (b)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (с) субъект остается соответствующим критериям радикальной цистэктомии и диссекции тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) после нескольких циклов лечения ADC. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

[00191] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает выполнение радикальной цистэктомии и хирургического вмешательства по рассечению тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в виде неoadьювантной терапии до хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят до и после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в виде неoadьювантной терапии (i) до хирургического вмешательства или (ii) до и после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около пяти (5) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около шести (6) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около семи (7) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около восьми (8) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около девяти (9) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около десяти (10) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около одиннадцати (11) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления RC+PLND проводят через от около четырех (4) до около одиннадцати (11) недель после введения ADC субъекту-человеку. В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около две (2) недели после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около три (3) недели после операции. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около четыре (4) недели после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около пять (5) недель после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около шесть (6) недель после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около два (2) месяца после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около три (3) месяца после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около четыре (4) месяца после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около пять (5) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около шесть (6) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около семь (7) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около восемь (8) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около девять (9) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около десять (10) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около одиннадцать (11) месяцев после хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят через около двенадцать (12) месяцев после хирургического вмешательства.

[00194] Стандартная терапия (SOC) при лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) включает неoadъювантную химиотерапию (NAC) на основе цисплатина (плюс окончательное местное лечение (цистэктомия или лучевая терапия)) (см., например, Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, Eur Urol., 2005, 48(2):202-5), ускоренное или уплотненное введение метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (MVAC) (см., например, Choueiri et al., J Clin Oncol, 2014, 32(18):1889-94; Plimack et al., J Clin Oncol., 2014, 32(18):1895-901), гемцитабин плюс цисплатин, ингибиторы белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) (см., например, Necchi et al., J Clin Oncol., 2018, 36(34):3353-60) и ингибиторы лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) (см., например, Powles et al., 2018, J Clin Oncol., 36(Suppl 15):Abstract 4506).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Иллюстративные показатели эффективности лечения включают частоту полного патоморфологического ответа (pCRR), частоту снижения патоморфологической стадии (pDSR), выживаемость без признаков заболевания (DFS), бессобытийную выживаемость (EFS), общую выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или продолжительность ответа (DoR). Например, 5-летняя OS 50% наблюдалась у пациентов, получавших NAC на основе цисплатина, по сравнению с 45% OS у пациентов, получавших только окончательную местную терапию (см., например, *Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, Eur Urol.*, 2005, 48(2):202-5). Для пациентов, получавших ускоренное или уплотненное введение MVAC, около 30-40% пациентов достигали скорости pCR, а 50% имели патологическое снижение стадии (Choueiri 2014; Plimack 2014). Для пациентов, получавших пембролизумаб (который является ингибитором PD-1), наблюдали частоту pCR 42% среди 50 пациентов, получавших лечение, с частотой pCR 54,3% у пациентов с PD L1 положительным заболеванием и частотой патологического снижения стадии 65,7% (Necchi 2018). У пациентов, получавших атезолизумаб (который является ингибитором PD-L1), pCR наблюдали у 29% пациентов и у 40% пациентов с PD-L1-положительным заболеванием по сравнению только с 16% в PD-L1-отрицательной когорте, и в общей сложности 39% пациентов были переведены в стадию немышечно-инвазивного заболевания (Powles 2018).

[00195] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (b) субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (c) эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC почти столь же эффективна, как и лечение, наблюдаемое у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином, получающих стандартную терапию (SOC), применяемую для лечения субъектов с MIUC или MIBC, соответствующих критериям лечения цисплатином.

[00196] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (b) субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (c) эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC является такой же, как и эффективность лечения, наблюдаемая у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином, получающих стандартную терапию (SOC), применяемую для лечения субъектов с M1UC или M1BC, соответствующих лечению цисплатином.

[00197] В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (M1UC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (M1BC) у субъекта-человека, включающие: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитела и лекарственного средства (ADC), где (a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); (b) субъект не соответствует критериям получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и (c) эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC является аналогичной эффективности лечения, наблюдаемой у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином, получающих стандартную терапию (SOC), применяемую для лечения субъектов с M1UC или M1BC, соответствующих лечению цисплатином. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество ADC составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

[00198] Способ по варианту осуществления, в котором эффективность лечения является по меньшей мере такой же, как и эффективность лечения, наблюдаемая в отношении SOC, для субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином. В некоторых вариантах осуществления показатель эффективности лечения представляет собой одно или более из: частоты полного патоморфологического ответа (pCRR), частоты снижения патоморфологической стадии (pDSR), выживаемости без признаков заболевания (DFS), бессобытийной выживаемости (EFS), общей выживаемости (OS), выживаемости без

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

прогрессирования (PFS) и продолжительности ответа (DoR). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является частота полного патоморфологического ответа (pCRR). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является частота снижения патоморфологической стадии (pDSR). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является выживаемость без признаков заболевания (DFS). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является бессобытийная выживаемость (EFS). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является общая выживаемость (OS). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является выживаемость без прогрессирования (PFS). В некоторых вариантах осуществления показателем эффективности лечения является продолжительность ответа (DoR).

[00199] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 75%.

[00200] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

90%.

[00202] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 75%.

[00203] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатина, включает (i) метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC), или (ii) гемцитабин плюс цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатина, включает метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC). В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает гемцитабин плюс цисплатин. В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1). В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает: i. цисплатин; ii. метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC); iii. гемцитабин плюс цисплатин; iv. ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1); или v. ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1). В некоторых вариантах осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1). В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления SOC-терапия субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления (i) ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб; или (ii) ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, субъект имеет стадию cT2-T4aN0M0 MIBC согласно стадиям MIBC.

[00204] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг.

[00205] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, рак представляет собой рак уротелия или рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование представляет собой уротелиальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мышечно-инвазивный рак уротелия (MIUC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC).

5.2.1.1 *Пациенты, не подходящие для лечения цисплатином*

[00206] Различные условия могут быть использованы для определения неприемлемости цисплатина для субъектов-людей для способов, представленных в данном документе, включая, помимо прочего, способы, описанные в предыдущих абзацах.

[00207] В одном варианте осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из $GFR < 60$ мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи. В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из оценки общего состояния по шкале ECOG, равной 2. В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия лечению цисплатином включают или состоят из потери слуха NCI CTCAE версии 4.03 степени ≥ 2 . В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из сердечной недостаточности класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления субъект считается не соответствующим критериям лечения цисплатином, если выполняется один или более из следующих критериев: (a) GFR < 60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, (где GFR измеряют по формуле Кокрофта — Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи); (b) общее состояние по ECOG 2; (c) NCI CTCAE версии 4.03, потеря слуха степени ≥ 2 ; и (d) сердечная недостаточность класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из GFR < 60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи и показателю общего состояния по шкале ECOG, равного 2. В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатина включают или состоят из GFR < 60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи, и потери слуха NCI CTCAE версии 4.03 степени ≥ 2 . В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из GFR < 60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи и сердечной недостаточности класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из оценки общего состояния по шкале ECOG, равной 2, и потери слуха CTCAE по NCI версии 4.03 степени ≥ 2 . В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из оценки общего состояния по шкале ECOG, равной 2, и сердечной недостаточности класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из потери слуха CTCAE NCI версии 4.03 степени ≥ 2 и сердечной недостаточности класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых способы,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

представленные в данном документе, могут иметь любые три из GFR <60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, при этом GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи, показателя общего состояния по ECOG 2, NCI CTCAE версии 4.03, потери слуха степени ≥ 2 и сердечной недостаточности класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления субъект считается не соответствующим критериям лечения цисплатином, если выполняется один или более из следующих критериев: (a) GFR <60 мл/мин., но ≥ 30 мл/мин., где GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи, (b) показатель общего состояния по ECOG 2; (c) NCI CTCAE версии 4.03, потеря слуха степени ≥ 2 , и (d) сердечная недостаточность класса III по NYHA. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых способы, представленные в данном документе, могут иметь одно или более из GFR <60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, при этом GFR измеряют по формуле Кокрофта-Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи, показателя общего состояния по ECOG 2, NCI CTCAE версии 4.03, потери слуха степени ≥ 2 и сердечной недостаточности класса III по NYHA.

[00208] В других вариантах осуществления условия для определения несоответствия критериям лечения цисплатином включают или состоят из оценки общего состояния по шкале ECOG, равной 2. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из нарушения функции почек. В определенных вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из потери слуха не ниже 2 степени. В одном варианте осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, нарушения функции почек. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, и потери слуха не ниже 2-й степени. В дополнительных вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из нарушения функции почек и потери слуха не ниже 2 степени. В других вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2 балла, нарушения функции почек и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, нарушения функции почек и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любых двух из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, нарушения функции почек и потери слуха не ниже 2 степени в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из всех трех из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2 балла, нарушения функции почек и потери слуха не ниже 2 степени.

[00209] Нарушение функции почек можно определить различными способами, известными и доступными в данной области. В данном документе представлены различные варианты осуществления для определения нарушения функции почек у субъектов-людей для способов, представленных в данном документе, включая, помимо прочего, способы, описанные в предыдущем абзаце. В одном варианте осуществления нарушение функции почек определяется по клиренсу креатинина (CrCl) менее 60 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления нарушение функции почек определяется по CrCl менее 60, но не менее 30 мл/мин. В определенных вариантах осуществления нарушение функции почек определяется по CrCl менее 30, но не менее 15 мл/мин. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа. В других вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

[00210] Таким образом, некоторые конкретные условия, основанные на клиренсе креатинина, могут быть использованы для определения неприемлемости цисплатина для субъектов-людей для способов, представленных в данном документе, включая, помимо прочего, способы, описанные в предыдущих абзацах. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 60 мл/мин. В одном варианте осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, и CrCl менее 60 мл/мин. В дополнительных вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 60 мл/мин и потери слуха не менее 2 степени. В еще одних других вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любой из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любых двух из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равных 2, CrCl менее 60 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из всех трех из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа. В других вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

[00211] В качестве альтернативы, другие конкретные условия, основанные на клиренсе креатинина, могут быть использованы для определения неприемлемости цисплатина для субъектов-людей для способов, представленных в данном документе, включая, помимо прочего, способы, описанные в предыдущих абзацах. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 60, но не менее 30 мл/мин. В одном варианте осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, и CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин. В дополнительных вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин и потери слуха не менее 2 степени. В еще одних других вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любой из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любых двух из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равных 2, CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления условия для

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из всех трех из оценки статуса производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 60 мл/мин, но не менее 30 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа. В других вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

[00212] Аналогично, дополнительные конкретные условия, основанные на клиренсе креатинина, могут быть использованы для определения неприемлемости цисплатина для субъектов-людей для способов, представленных в данном документе, включая, помимо прочего, способы, описанные в предыдущих абзацах. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 30, но не менее 15 мл/мин. В одном варианте осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, и CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин. В дополнительных вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин и потери слуха не менее 2 степени. В еще одних других вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любой из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из любых двух из оценки статус производительности по шкале ECOG, равных 2, CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин и потери слуха не ниже 2-й степени в любой комбинации или перестановке. В некоторых вариантах осуществления условия для определения неприемлемости цисплатина включают или состоят из всех трех из оценки статус производительности по шкале ECOG, равной 2, CrCl менее 30 мл/мин, но не менее 15 мл/мин и потери слуха не ниже 2 степени. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl измеряют путем сбора мочи за 24 часа. В других вариантах осуществления способов, представленных в данном абзаце, CrCl оценивают по критериям Кокрофта-Голта.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

5.2.1.2 *Дополнительные демографические данные пациентов*

[00213] Кроме того, субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются субъектами-людьми, имеющими различные другие состояния. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых способы, представленные в данном документе, могут иметь гистологически подтвержденный МIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома). В других вариантах осуществления субъект-человек имеет стадию cT2-T4aN0M0 МIBC. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых способы, представленные в данном документе, могут иметь клиническую стадию cT2-T4aN0M0, определенную с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь смешанные типы клеток, при этом рак уротелия является преобладающим (>50%). В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь общее состояние по шкале ECOG, равное 0, 1 или 2. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь ожидаемую продолжительность жизни ≥ 3 месяцев. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут считаться соответствующими критериям RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь любые два из: гистологически подтвержденного МIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь любые три из: гистологически подтвержденного МIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь любые четыре из: гистологически подтвержденного MIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь любые пять из: гистологически подтвержденного MIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь все пять из: гистологически подтвержденного MIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом. В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могут иметь одно или более из: гистологически подтвержденного MIBC с преобладающей >50% гистологией

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

уротелия (ранее известной как переходноклеточная карцинома); клинической стадии cT2-T4aN0M0, определенной с помощью TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и с помощью КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза; смешанных типов клеток, где рак уротелия является преобладающим (>50%); общего состояния по шкале ECOG, равного 0, 1 или 2; ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев; и считаются соответствующими критерию RC+PLND их урологом и/или онкологом.

[00214] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, могли получать предшествующую внутрипузырную бациллу Кальмета-Герена (BCG) или внутрипузырную химиотерапию NMIBC.

[00215] В дополнительных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы по предыдущим абзацам, субъектами-людьми, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются субъекты-люди, имеющие различные другие патологические состояния. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют абсолютное количество нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют количество тромбоцитов не менее 100 000/мкл. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в настоящем документе, также имеют состояние CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние креатинина, не более чем в 1,5 раза превышающее верхнюю границу нормы (ULN). В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние CrCl не менее 30 мл/мин. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние (i) общего билирубина в сыворотке крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

для пациентов с уровнями общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина в сыворотке крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние AST (SGOT) и ALT (SGPT), не более чем в 3 раза превышающее ULN. В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние INR или PT, не более чем в 1,5 раза превышающее верхнюю границу нормы (ULN). В других вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют состояние aPTT или PTT, не более чем в 1,5 раза превышающее верхнюю границу нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые два из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые три из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые четыре из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN).

В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые пять из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN).

В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые шесть из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые семь из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют любые восемь из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют все девять из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN). В некоторых вариантах осуществления субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, также имеют одно или более из: абсолютного количества нейтрофилов (ANC) не менее 1500/мкл; количества тромбоцитов не менее 100 000/мкл; гемоглобина не менее 9,0 г/дл или 5,6 ммоль/л; CrCl не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); креатинина не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); CrCl не менее чем 30 мл/мин; (i) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN), (ii) прямого билирубина не более чем ULN для пациентов с уровнем общего билирубина более чем в 1,5 раза выше ULN или (iii) общего билирубина сыворотки крови не более чем в 3 раза выше ULN для пациентов с болезнью Жильбера; AST (SGOT) и ALT (SGPT) не более чем в 3 раза выше ULN; INR или PT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN); и aPTT или PTT не более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ULN).

[00216] В других вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, описанные в предыдущих абзацах, субъекты-люди, для которых могут быть использованы способы, представленные в данном документе, являются людьми, не страдающими определенными заболеваниями. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не получали предшествующего системного лечения, химиолучевой терапии или лучевой терапии МВС. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не получали какого-либо предшествующего лечения ингибитором иммунной контрольной точки (CPI) (например, ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1 или ингибитором PD-L2, таким как атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб или авелумаб). В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не получали какого-либо предшествующего лечения средством, направленным на другой стимулирующий или коингибирующий Т-клеточный рецептор (например, агонистом CD137, ингибитором CTLA-4 или агонистом OX-40). В одном варианте осуществления субъекты-люди, для

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

которых в данном документе представлены способы, не имеют признаков заболевания лимфатических узлов при визуализации. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют признаков метастатического заболевания при визуализации. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не подвергались частичной цистэктомии мочевого пузыря для удаления любого NMIBC или MIBC. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют текущей сенсорной или двигательной нейропатии степени 2 или выше. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют патологического состояния, требующего высоких доз стероидов (>10 мг/день преднизона или эквивалента) или других иммуносупрессивных лекарственных препаратов. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не подвергались предварительному лечению энфортумабом ведотином или другими ADC на основе MMAE рака уротелия. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имели в анамнезе другого инвазивного злокачественного новообразования в течение 3 лет до первой дозы энфортумаба ведотина (EV), или каких-либо признаков остаточного заболевания ранее диагностированного злокачественного новообразования. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, в настоящее время не получают системного противомикробного лечения активной инфекции (т.е. вирусной, бактериальной или грибковой) во время первой дозы энфортумаба ведотина. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не являются положительными в отношении поверхностного антигена вируса гепатита В и/или антитела к коровому антигену вируса гепатита В. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют активной инфекции гепатита С или известной инфекции ВИЧ. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют активного туберкулеза. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют задокументированного анамнеза церебрального сосудистого явления (инсульта или транзиторной ишемической атаки), нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или сердечных симптомов (включая

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

застойную сердечную недостаточность), соответствующих классу IV по NYHA, в течение 6 месяцев до первой дозы энфортумаба ведотина. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют активного кератита или изъязвлений роговицы. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют активного аутоиммунного заболевания, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет (т.е. применения модифицирующих заболевание средств, кортикостероидов или иммунодепрессантов). В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют в анамнезе идиопатического легочного фиброза; организующей пневмонии, лекарственного пневмонита, идиопатического пневмонита или признаков активного пневмонита при КТ скрининге грудной клетки. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имели предшествующего трансплантата аллогенных стволовых клеток или солидных органов. В одном варианте осуществления субъектам-людям, для которых в данном документе представлены способы, не вводили живую аттенуированную вакцину в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства. В одном варианте осуществления субъекты-люди, для которых в данном документе представлены способы, не имеют неконтролируемого диабета, при этом неконтролируемый диабет определяется как HbA1c $\geq 8\%$ или HbA1c от 7% до $< 8\%$ с ассоциированными симптомами диабета (полиурия или полидипсия), которые не объясняются иным образом.

[00217] Во всех способах, представленных в данном документе, и, в частности, описанных в предыдущих параграфах: ADC, которые могут быть применены, описаны в разделах 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 и 6, отбор пациентов для лечения описан в данном документе и проиллюстрирован в этом разделе (раздел 5.2) и разделах 3 и 6, схемы введения дозы и фармацевтическая композиция для введения терапевтического средства описаны в этом разделе (раздел 5.2), разделах 5.4, 5.7 и 6 ниже, биомаркеры, которые могут быть использованы для идентификации терапевтических средств, отбора пациентов, определения исхода этих способов, и/или служат в качестве критериев каким-либо образом для этих способов, описаны в данном документе и приведены в качестве примера в этом разделе (раздел 5.2, включая 5.2.1 и 5.2.2) и разделе 6, биомаркеры могут быть определены, как описано в разделе 5.8 или как известно в данной области техники, терапевтические исходы для способов, представленных в данном документе, описаны в данном разделе

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(раздел 5.2, включая раздел 5.2.1.4) и разделах 3 и 6, дополнительными терапевтическими исходами для способов, представленных в данном документе, могут быть улучшение биомаркеров, описанных в данном документе, например, описанных и приведенных в качестве примеров в данном разделе (раздел 5.2, включая 5.2.2) и разделах 3 и 6, а комбинированные средства терапии, включая ADC и другие терапевтические средства, описаны в данном разделе (раздел 5.2) и в разделе 5.5. Таким образом, специалисту в данной области должно быть понятно, что представленные в данном документе способы включают все перестановки и комбинации пациентов, терапевтических агентов, режимов дозирования, биомаркеров и терапевтических результатов, как описано выше и ниже.

[00218] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих уротелиальным раком, которые экспрессируют РНК 191P4D12, экспрессируют белок 191P4D12 или экспрессируют как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, применяют для лечения субъектов, которые имеют виды рака уротелия, которые экспрессируют РНК 191P4D12 или экспрессируют белок 191P4D12.

[00219] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, используются для лечения субъектов, страдающих уротелиальным раком, которые экспрессируют РНК 191P4D12, экспрессируют белок 191P4D12 или экспрессируют как РНК 191P4D12, так и белок 191P4D12. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, применяют для лечения субъектов, которые имеют виды рака уротелия, которые экспрессируют РНК 191P4D12 или экспрессируют белок 191P4D12.

[00220] В некоторых вариантах осуществления экспрессию РНК 191P4D12 в раковых опухолях определяют с помощью гибридизации полинуклеотидов, секвенирования (оценки относительного содержания последовательностей) и/или ПЦР (включая ОТ-ПЦР). В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раковых опухолях определяют с помощью ИГХ, анализа с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и/или вестерн-блоттинга. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раке определяют более чем одним способом. В некоторых вариантах осуществления экспрессию белка 191P4D12 в раке определяют двумя методами ИГХ.

[00221] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

способами, предложенными в данном документе, имеют определенные фенотипические или генотипические характеристики. В некоторых вариантах осуществления субъекты имеют любую перестановку и комбинацию фенотипических или генотипических характеристик, описанных в данном документе.

[00222] В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяются гистологически, цитологически или как гистологически, так и цитологически. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, гистологическое и/или цитологическое определение фенотипических и/или генотипических характеристик проводят, как описано в руководствах Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP), основанных на самых последних образцах анализируемой ткани, которые полностью включены в данное описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фенотипические или генотипические характеристики определяют путем секвенирования, включая секвенирование нового поколения (например, NGS от Illumina, Inc), гибридизацию ДНК и/или гибридизацию РНК.

5.2.1.3 *Необязательное исключение пациентов с предшествующим лечением ингибитором контрольных точек (CPI)*

[00223] В различных аспектах или вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в этом разделе (раздел 5.2), такие как способы, представленные в этом и предыдущих абзацах, способы могут относиться к субъектам, которые не получали никакого предшествующего лечения ингибитором иммунных контрольных точек (например, к субъектам-людям, для которых в данном документе представлены способы, которые не получали никакого предшествующего лечения ингибитором иммунных контрольных точек (CPI) (например, ингибитором PD-1, ингибитором PD-L1 или ингибитором PD-L2, такими как атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб или авелумаб)).

[00224] Используемый в данном документе термин «ингибитор иммунной контрольной точки» или «ингибитор контрольной точки» относится к молекулам, которые полностью или частично восстанавливают, ингибируют, мешают или модулируют один или более белков контрольных точек. Известны многочисленные белки контрольных точек, такие как CTLA-4 и его лиганды CD80 и CD86; и PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, *12*, 252-264). Другие иллюстративные белки контрольной точки включают LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) или HLA. Эти белки, по-видимому, ответственны за костимулирующие или ингибирующие взаимодействия Т-клеточных ответов. Белки иммунных контрольных точек, по-видимому, регулируют и поддерживают самопереносимость, а также продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают антитела или являются производными антител.

[00225] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек может представлять собой ингибиторы или активаторы, направленные против белка контрольных точек, который активируется при раке. В некоторых конкретных вариантах осуществления ингибитор контрольных точек может представлять собой ингибитор или активатор, направленный против белка контрольных точек, включая LAG-3, B7, TIM3 (HAVCR2), OX40 (CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25 (IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR (VISTA) или HLA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек для способов, представленных в данном документе, может представлять собой ингибиторы или активаторы, выбранные из группы, состоящей из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора PD-L2, ингибитора CTLA-4, ингибитора LAG-3, ингибитора B7, ингибитора TIM3 (HAVCR2), ингибитора OX40 (CD134), агониста GITR, агониста CD137, агониста CD40, ингибитора VTCN1, ингибитора IDO1, ингибитора CD276, ингибитора PVRIG, ингибитора TIGIT, ингибитора CD25 (IL2RA), ингибитора IFNAR2, ингибитора IFNAR1, ингибитора CSF1R, ингибитора VSIR (VISTA) или терапевтического средства, направленного на HLA. Такие ингибиторы, активаторы или терапевтические агенты дополнительно представлены ниже.

[00226] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. В одном варианте осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой антитело к CTLA-4. Примеры антител к CTLA-4 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США №: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720 и 7,605,238, все из которых полностью включены в данный документ. В одном варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой тремелимумаб (также известный как тицилимумаб или CP-675,206). В другом варианте осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (также известный как MDX-010 или MDX-101). Ипилимумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG, которое связывается с CTLA-4. Ипилимумаб продается под торговым названием Yervoy™.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00227] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в патентах США № 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, и публикациях заявок на патенты PCT № WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400 и WO2011161699, все из которых включены в данный документ во всей их полноте.

[00228] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, ниволумаб (также известный как ONO-4538, BMS-936558 или MDX1106) или пембролизумаб (также известный как MK-3475, SCH 900475 или ламбролизумаб). В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1 и продается под торговым названием Opdivo™. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 и продается под торговым названием Keytruda™. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой CT-011, гуманизированное антитело. CT-011, введенное отдельно, не показало ответа при лечении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) при рецидиве. В еще одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой AMP-224, слитый белок. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317. BGB-A317 представляет собой моноклональное антитело, в котором специально сконструирована способность связывать Fc-гамма-рецептор I и которое обладает уникальной сигнатурой связывания с PD-1 с высокой аффинностью и превосходной специфичностью к мишени. В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой тислелизумаб. В определенных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой PDR001. В еще одном другом варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00229] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736 (дурвалумаб). В другом варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (также известное как MDX-1105-01). В еще одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (также известный как MPDL3280A и Tecentriq®). В другом варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб.

[00230] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L2. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой антитело к PD-L2. В другом варианте осуществления антитело к PD-L2 представляет собой rHIgM12B7A.

[00231] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой IMP321, растворимый слитый белок Ig (Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211). В другом варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016.

[00232] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор B7. В одном варианте осуществления ингибитор B7 представляет собой ингибитор B7-H3 или ингибитор B7-H4. В одном варианте осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой MGA271, антитело к B7-H3 (Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

[00233] В одном варианте осуществления ингибиторы контрольной точки представляют собой ингибитор TIM3 (домен Т-клеточного иммуноглобулина и домен 3 муцина) (Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94).

[00234] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40 (CD134). В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к OX40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой антитело к OX-40. В другом варианте осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI6469.

[00235] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к GITR. В другом варианте осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00236] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD137. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD137. В одном варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб. В другом варианте осуществления антитело к CD137 представляет собой PF-05082566.

[00237] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой агонист CD40. В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой антитело к CD40. В одном варианте осуществления антитело к CD40 представляет собой CF-870893.

[00238] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой рекомбинантный интерлейкин-15 человека (rhIL-15).

[00239] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор VTCN. В одном варианте осуществления ингибитор VTCN представляет собой FPA150.

[00240] В одном варианте осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IDO. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой INCB024360. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой индоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой эпикадостат. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой BMS986205. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой навоксимод. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой PF-06840003. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой КНК2455. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой RG70099. В одном варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-E. В другом варианте осуществления ингибитор IDO представляет собой IOM-D.

[00241] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В определенных вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой антитело к TIGIT. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой BMS-986207. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-313M32. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой МК-7684. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой АВ154. В еще одном другом варианте

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления ингибитор TIGIT представляет собой CGEN-15137. В одном варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой SEA-TIGIT. В другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой ASP8374. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор TIGIT представляет собой AJUD008.

[00242] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор VSIR. В определенных вариантах осуществления ингибитор VSIR представляет собой антитело к VSIR. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой MTIG7192A. В другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой CA-170. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой JNJ 61610588. В одном варианте осуществления ингибитор VSIR представляет собой HMBD-002.

[00243] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3. В определенных вариантах осуществления ингибитор TIM3 представляет собой антитело к TIM3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM3 представляет собой AJUD009.

[00244] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CD25(IL2RA). В определенных вариантах осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой антитело к CD25 (IL2RA). В одном варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой даклизумаб. В другом варианте осуществления ингибитор CD25 (IL2RA) представляет собой базиликсимаб.

[00245] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор IFNAR1. В определенных вариантах осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой антитело к IFNAR1. В одном варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой анифролумаб. В другом варианте осуществления ингибитор IFNAR1 представляет собой сифалимуаб.

[00246] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CSF1R. В определенных вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой антитело к CSF1R. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой пексидартиниб. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой эмактузумаб. В еще одном другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой кабирализумаб. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой ARRY-382. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой BLZ945. В еще одном другом

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AJUD010. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой AMG820. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой IMC-CS4. В еще одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой JNJ-40346527. В одном варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой PLX5622. В другом варианте осуществления ингибитор CSF1R представляет собой FPA008.

[00247] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой терапевтический агент, нацеленный на HLA. В определенных вариантах осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой антитело к HLA. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой GSK01. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-C103C. В еще одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-F106C. В одном варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой IMC-G107C. В другом варианте осуществления терапевтический агент, нацеленный на HLA, представляет собой ABBV-184.

[00248] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек, описанные в данном документе, включают два или более ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе (включая ингибиторы контрольных точек того же или другого класса).

[00249] В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых можно лечить способами, представленными в данном документе, представляют собой млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления субъектом, которого можно лечить способами, представленными в данном документе, является человек.

5.2.1.4 *Терапевтический результат способов, представленных в данном документе*

[00250] Несмотря на неблагоприятный прогноз для субъектов-людей, не соответствующих критериям лечения цисплатином, которые, как описано выше, являются уязвимыми, страдают множественными сопутствующими заболеваниями, выходящими за рамки их рака уротелия/рака мочевого пузыря (например, мышечно-инвазивного рака уротелия (МИУС) и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИВС)), и не способны переносить дополнительное лечение, выходящее за рамки иммунотерапии, способы, представленные в данном документе, в том числе способы, описанные в этом разделе (разделе 5.2) и разделах 3 и 6, могут обеспечить благоприятные терапевтические результаты

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

для этих субъектов-людей, не соответствующих критерию лечения цисплатином. В одном варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается полный ответ после лечения способом, предложенным в данном документе. В другом варианте осуществления у субъекта-человека наблюдается частичный ответ после лечения способом, предложенным в данном документе.

[00251] В некоторых вариантах осуществления ответ (полный или частичный ответ) определяют путем оценки опухоли или ракового участка (поражений). Критерии для определения полного ответа (CR), частичного ответа (PR), прогрессирования заболевания (PD) и стабильного заболевания (SD) описаны в Таблице 15.

[00252] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для субъекта составляет по меньшей мере 75%.

[00253] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(pCRR) составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 75%.

[00254] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 35%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 45%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота полного патоморфологического ответа (pCRR) для популяции субъектов, получавших ADC, составляет по меньшей мере 75%.

[00255] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет по

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

месяцев после лечения. В одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 2 до 12 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 3 до 12 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 3 до 11 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 4 до 11 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 4 до 10 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 5 до 10 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 5 до 9 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 5 до 8 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 5 до 7 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 5 до 6 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 6 до 7 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления выживаемость без признаков заболевания у субъекта-человека составляет от 6 до 8 месяцев после лечения.

[00257] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления оценивают выживаемость без признаков заболевания для популяции субъектов-людей, получавших лечение способом, представленным в данном документе, путем оценки медианной или средней выживаемости без признаков заболевания в популяции, получавшей лечение. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя выживаемость без признаков заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 2 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя выживаемость без признаков заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя выживаемость без признаков заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет по

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

около 14 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя выживаемость без признаков заболевания в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 15 месяцев.

[00258] В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 2 до 15 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 2 до 14 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 2 до 13 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 2 до 12,32 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 2 до 12 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 3 до 12 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 3 до 11 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 4 до 11 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 4 до 10 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 10 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 9 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 8 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 7 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 5 до 6 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 6 до 7 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом выживаемость без признаков заболеваний в популяции, получавшей лечение, составляет от 6 до 8 месяцев.

[00259] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 2 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 2,6 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 3 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 4 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 5 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 6 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 6,54 месяцев после лечения. В дополнительном варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 7 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 8 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

5 до 7 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет от 5 до 6 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет от 6 до 7 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления бессобытийная выживаемость у субъекта-человека составляет от 6 до 8 месяцев после лечения.

[00261] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления оценивают бессобытийную выживаемость для популяции субъектов-людей, получавших лечение способом, представленным в данном документе, путем оценки медианной или средней бессобытийной выживаемости в популяции, получавшей лечение. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 2 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 2,6 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 4 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 6 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 7 месяцев. В еще одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медианная или средняя бессобытийная

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

представленным в данном документе, при этом бессобытийная выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 6 до 8 месяцев.

[00263] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, общая выживаемость у субъекта-человека составляет по меньшей мере или около 5 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 6 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 7 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 8 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 9 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 10 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 11 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 12 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 13 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 14 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 15 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 16 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 17 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 18 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 19 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 20 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 21 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 22 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около 23 месяцев после лечения. В еще одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость по меньшей мере или около

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

выживаемость в диапазоне от 9 до 20 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 19 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 18 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 17 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 16 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 15 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 14 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 13 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 12 месяцев после лечения. В одном варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 11 месяцев после лечения. В другом варианте осуществления субъект-человек имеет общую выживаемость в диапазоне от 9 до 10 месяцев после лечения.

[00265] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления общую выживаемость оценивают для популяции субъектов-людей, получавших лечение способом, представленным в данном документе, путем оценки медианы или среднего значения общей выживаемости в популяции, получавшей лечение. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 5 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 6 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, предложенным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 7 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом медиана или среднее значение общей выживаемости в популяции, получавшей лечение, составляет по меньшей мере или около 8 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 18 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 17 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 16 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 15 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 14 месяцев. В еще одном другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 13 месяцев. В одном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 12 месяцев. В другом варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 11 месяцев. В дополнительном варианте осуществления популяцию субъектов-людей лечат способом, представленным в данном документе, при этом общая выживаемость в популяции, получавшей лечение, составляет от 9 до 10 месяцев.

[00267] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 55%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 65%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) для субъекта составляет по меньшей мере 70%. В некоторых вариантах осуществления частота снижения патоморфологической

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00270] В некоторых вариантах осуществления люди и пациенты используются взаимозаменяемо. Следовательно, специалисту в данной области должно быть понятно, что люди могут быть взаимозаменяемы с пациентами в любом из способов, представленных в данном документе.

5.2.2 Способы лечения рака в популяции пациентов на основе дополнительных критериев отбора

[00271] В данном документе представлены способы лечения различных видов рака у субъектов, при этом рак имеет любой из подходящих маркеров и/или характеристик, как указано в разделе 6. В данном документе также представлены способы лечения различных видов рака у субъектов, при этом субъекты имеют любую из подходящих характеристик, представленных в разделе 6.

[00272] В одном аспекте в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе 6.

[00273] В некоторых аспектах в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE), причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, и варибельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR варибельной области легкой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

цепи, представленной в SEQ ID NO: 23; и при этом субъект имеет любую из подходящих характеристик, указанных в разделе 6.

[00274] В другом аспекте в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицам монометилауристатина E (ММАЕ), и при этом субъект обладает любой из подходящих характеристик, указанных в разделе 6. В другом аспекте в данном документе предложен способ профилактики или лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с 191P4D12, конъюгированное с одной или более единицам монометилауристатина E (ММАЕ), и при этом рак имеет любые подходящие маркеры и/или характеристики, указанные в разделе 6.

[00275] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая раздел 5.2, включая разделы 5.2.1 и 5.2.2 и разделы 3 и 6, субъект представляет собой субъекта-человека.

[00276] Во всех способах, представленных в данном документе, и, в частности, описанных в разделах 5.2.1 и 5.2.2: терапевтические средства, включая ADC, которые могут быть использованы, описаны в разделах 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 и 6, отбор пациентов для лечения описан в данном документе и проиллюстрирован в качестве примеров в разделе 5.2, включая разделы 5.2.1 и 5.2.2 и разделы 3 и 6, схемы введения доз и фармацевтическая композиция для введения терапевтического средства описаны в разделах 5.4, 5.7, и разделе 6 ниже, биомаркеры, которые могут быть использованы для идентификации терапевтических средств, отбора пациентов, определения исхода этих способов, и/или служат в качестве критериев каким-либо образом для этих способов, описаны в данном документе и приведены в качестве примеров в разделе 5.2, включая разделы 5.2.1 и 5.2.2 и разделы 3 и 6, биомаркеры могут быть определены, как описано в разделе 5.8 или как известно в данной области техники, терапевтические исходы для способов, представленных в данном документе, описаны в данном разделе (раздел 5.2, включая раздел 5.2.1.4) и разделах 3 и 6, дополнительные терапевтические исходы для способов, представленных в данном документе, могут представлять собой улучшение биомаркеров, описанных в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

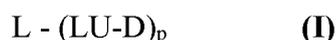
к ответу на запрос от 22.10.2024

данном документе, например, описанных и приведенных в качестве примеров в разделе 5.2, включая разделы 5.2.1 и 5.2.2 и разделы 3 и 6, а комбинированные способы лечения, включая ADC и другие терапевтические средства, описаны в этом разделе (раздел 5.2) и в разделе 5.5. Таким образом, специалисту в данной области должно быть понятно, что представленные в данном документе способы включают все перестановки и комбинации пациентов, терапевтических агентов, режимов дозирования, биомаркеров и терапевтических результатов, как описано выше и ниже.

5.3 Конъюгаты антитело-лекарственное средство для способов

[00277] В различных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, ADC, используемый в способах, содержит или представляет собой ADC к 191P4D12, описанный в данном документе и/или в патенте США № 8637642, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела к 191P4D12 и лекарственного средства, представленный для способов в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12, как представлено в данном документе, в том числе в разделах 3, 5.3.1 и 6, конъюгированное с одной или большим количеством единиц цитотоксических средств (единиц лекарственного средства или D), как представлено в данном документе, в том числе в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3), с дополнительными раскрытиями в разделах 5.3.2 и 5.3.4. В некоторых вариантах осуществления цитотоксические средства (единицы лекарственного средства или D) могут быть ковалентно связаны непосредственно или посредством линкерной единицы (LU), как представлено в данном документе, в том числе в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3), с дополнительными раскрытиями в разделе 5.3.3.

[00278] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват; где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент, например, как указано в разделах 3, 5.3.1 и 6, и

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

LU- представляет собой линкерную единицу, например, как представлено в разделах 3 и 6

и в данном разделе (раздел 5.3) с дополнительными раскрытиями в разделе 5.3.3, и D представляет собой единицу лекарственного средства, имеющую цитостатическую или цитотоксическую активность, направленные против клетки-мишени, например, как представлено в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3) с дополнительными раскрытиями в разделах 5.3.2 и 5.3.4; и r представляет собой целое число от 1 до 20 с дополнительными примерами, представленными в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3).

[00279] В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 20.

[00280] В некоторых вариантах осуществления соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

L представляет собой единицу антитела, например, антитело к нектину-4 или его

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

антигенсвязывающий фрагмент, например, как указано в разделах 3, 5.3.1 и 6; и

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

-A- представляет собой растягиваемую единицу,

а равно 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

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

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер,

y равно 0, 1 или 2;

каждый, например, как представлено в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3) с дополнительными раскрытиями в разделе 5.3.3;

D представляет собой единицу лекарственного средства, имеющую цитостатическую или цитотоксическую активность, направленные против клетки-мишени, например, как представлено в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3) с дополнительными раскрытиями в разделах 5.3.2 и 5.3.4; и

r представляет собой целое число от 1 до 20 с дополнительными примерами, представленными в разделах 3 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3).

[00281] В некоторых вариантах осуществления а равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления а равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления r находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления r составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления r

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 20. В некоторых вариантах осуществления, когда w не равно нулю, u равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, когда w равно 1-12, u равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равно от 2 до 12, а u равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления a равно 1, а w и u равно 0.

[00282] В некоторых конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой MMAE.

[00283] Для композиций, содержащих множество антител или их антигенсвязывающих фрагментов, загрузка лекарственным средством представлена как p - среднее количество молекул лекарственного средства на единицу антитела. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 лекарственных средств (D) на антитело. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело при подготовке реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектроскопия, анализ ELISA и ВЭЖХ. Также можно определить количественное распределение конъюгатов антитело-лекарственное средство в единицах p . В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных конъюгатов антитело-лекарственное средство, где p представляет собой определенное значение, от конъюгатов антитело-лекарственное средство с другой нагрузкой лекарственного средства могут быть достигнуты с помощью таких средств, как ВЭЖХ с обращенной фазой или электрофорез. В определенных иллюстративных вариантах осуществления p равно от 2 до 8.

[00284] Дополнительные варианты осуществления ADC для способов, представленных в данном документе, описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00285] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, в том числе в разделах 3, 5.2 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3), ADC представляет собой энфортумаб ведотин. В определенных вариантах осуществления

способов, представленных в данном документе, в том числе в разделах 3, 5.2 и 6 и в данном разделе (раздел 5.3), ADC представляет собой биосимиляр энфортумаба ведотина.

[00286] В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, ADC вводят в виде монотерапии.

5.3.1 Антитела к 191P4D12 или антигенсвязывающие фрагменты

[00287] В одном варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с белками, родственными нектину-4, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с белком нектином-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 (см. **Фиг. 1А**). Соответствующая кДНК, кодирующая белок 191P4D12, имеет последовательность SEQ ID NO:1 (см. **Фиг. 1А**).

[00288] Антитело, которое специфически связывается с белком нектин-4, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, включает антитела, которые могут связываться с другими родственными нектину-4 белками. Например, антитела, которые связывают белок нектин-4, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, могут связывать родственные нектину-4 белки, такие как варианты нектина-4 и их гомологи или аналоги.

[00289] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, предложенное в данном документе, представляет собой моноклональное антитело.

[00290] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab)₂, Fv или scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой IgG1, а легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

[00291] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4 (последовательность кДНК SEQ ID NO:3), и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 (последовательность кДНК SEQ ID NO:5), как показано на **Фиг. 1В** и **1С**.

[00292] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области (CDR), содержащие

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 в последовательности вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 136-й аминокислоты (серин) SEQ ID NO:7) и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, состоящую из аминокислотных последовательностей соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 в последовательность вариабельной области легкой цепи, представленную в SEQ ID NO:23 (которая представляет собой аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 130-й аминокислоты (аргинин) SEQ ID NO:8). SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8 представлены на фиг. 1D и 1E и перечислены ниже:

SEQ ID NO:22

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIY
YADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTITVTVS
S

SEQ ID NO:23

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:7

MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQ
APGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCAR
AYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
NWyVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:8

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWY
QQKPGKAPKFLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPPT
FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[00293] Последовательности CDR могут быть определены в соответствии с хорошо

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

выше). Остатки из каждой из этих гипервариабельных областей или CDR приведены в Таблице 1 выше.

[00294] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00295] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

[00296] В других вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Chothia, и вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Chothia.

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

нумерацией Contact.

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

[00299] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR переменной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией Kabat, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat.

[00300] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) состоящие из аминокислотных последовательностей CDR переменной области тяжелой цепи, представленных в SEQ ID NO:22, в соответствии с нумерацией AbM, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR, состоящие из аминокислотных последовательностей CDR переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией AbM.

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

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

[00304] Как описано выше, последовательности CDR в соответствии с различными системами нумерации могут быть легко определены, *например*, с использованием онлайн-инструментов, таких как инструмент, предоставленный системой нумерации и классификации рецепторов антигенов (ANARCI). Например, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией Kabat, определенной ANARCI, приведены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4.

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

[00305] В другом примере, последовательности CDR тяжелой цепи в SEQ ID NO:22 и последовательности CDR легкой цепи в SEQ ID NO:23 в соответствии с нумерацией IMGT определенной ANARCI, приведены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5.

	VH с SEQ ID NO:22	VL с SEQ ID NO:23
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00306] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14.

[00307] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21.

[00308] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14.

[00309] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18, CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:21.

[00310] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

последовательность SEQ ID NO: 22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23.

[00311] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23.

[00312] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

[00313] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, состоящую из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновой кислоты) до 236-й аминокислоты (цистеина) SEQ ID NO:8.

[00314] В некоторых вариантах осуществления рассматриваются модификации аминокислотной последовательности антител, описанных в данном документе. Например, может быть желательно оптимизировать аффинность связывания и/или другие биологические свойства антитела, включая, помимо прочего, специфичность, термостабильность, уровень экспрессии, эффекторные функции, гликозилирование, сниженную иммуногенность или растворимость. Таким образом, в дополнение к описанным в данном документе антителам предполагается, что могут быть получены варианты антител. Например, варианты антител могут быть получены путем внесения соответствующих нуклеотидных изменений в кодирующую ДНК и/или путем синтеза желаемого антитела или полипептида. Специалисты в данной области понимают, что аминокислотные замены могут изменять посттрансляционные процессы антитела, такие как изменение числа или положения сайтов гликозилирования или изменение характеристик закрепления на мембране.

[00315] В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, химически модифицированы, например, путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу. Производные антител могут включать антитела, которые были химически модифицированы, например, путем гликозилирования,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

ацетилирования, пэгилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и *т.д.* Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными способами, включая, но не ограничиваясь ими, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, создание составов, метаболический синтез туникамицина и *т.д.* Кроме того, антитело может содержать одну или более неклассических аминокислот.

[00316] Вариации могут представлять собой замену, делецию или вставку одного или более кодонов, кодирующих однодоменное антитело или полипептид, что приводит к изменению аминокислотной последовательности по сравнению с исходным антителом или полипептидом. Аминокислотные замены могут быть результатом замены одной аминокислоты другой аминокислотой, имеющей сходные структурные и/или химические свойства, например, замена лейцина серином, *например*, консервативные аминокислотные замены. Стандартные методы, известные специалистам в данной области, могут быть использованы для введения мутаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу, представленную в данном документе, включая, например, сайт-направленный мутагенез и мутагенез, опосредованный ПЦР, который приводит к аминокислотным заменам. Инсерции или делеции необязательно могут находиться в диапазоне примерно от 1 до 5 аминокислот. В определенных вариантах осуществления замена, делеция или вставка включают менее 25 аминокислотных замен, менее 20 аминокислотных замен, менее 15 аминокислотных замен, менее 10 аминокислотных замен, менее 5 аминокислотных замен, менее 4 аминокислотных замен, менее 3 аминокислотных замен или менее 2 аминокислотных замен относительно исходной молекулы. В конкретном варианте осуществления замена представляет собой консервативную аминокислотную замену, произведенную в одном или более предсказанных заменимых аминокислотных остатках. Допустимые вариации можно определить путем систематического внесения аминокислотных вставок, делеций или замен в последовательности и тестирования полученных вариантов на активность, проявляемую исходными антителами.

[00317] Вставки аминокислотной последовательности включают амино- и/или карбоксиконцевые слияния длиной от одного остатка до полипептидов, содержащих несколько остатков, а также вставки внутри последовательности одного или более аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком.

[00318] В данном изобретении включены антитела, образованные консервативными аминокислотными заменами. При консервативной аминокислотной замене аминокислотный остаток заменяется аминокислотным остатком, содержащим боковую цепь с аналогичным зарядом. Как описано выше, в данной области определены семейства аминокислотных остатков, содержащих боковые цепи с аналогичными зарядами. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (*например*, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (*например*, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (*например*, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (*например*, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (*например*, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (*например*, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Альтернативно, мутации могут быть введены случайным образом вдоль всей или части кодирующей последовательности, например, путем мутагенеза с насыщением, и полученные мутанты могут быть подвергнуты скринингу на биологическую активность для выявления мутантов, сохраняющих активность. После мутагенеза кодируемый белок может быть экспрессирован, а активность белка может быть определена консервативно (*например*, внутри аминокислотной группы с аналогичными свойствами и/или боковыми цепями) могут быть сделаны замены, чтобы сохранить или существенно не изменить характеристики.

[00319] Аминокислоты можно сгруппировать по сходству свойств их боковых цепей (см., например, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)): (1) неполярные: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) незаряженные полярные: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) кислые: Asp (D), Glu (E) и (4) основные: Lys (K), Arg (R), His (H). Альтернативно встречающиеся в природе остатки можно разделить на группы на основе общих свойств боковой цепи: (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) кислые: Asp, Glu; (4) основные: His, Lys, Arg; (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro; и (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[00320] Например, любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании правильной конформации антитела, также может быть заменен, например, другой аминокислотой, такой как аланин или серин, для улучшения окислительной стабильности молекулы и предотвращения aberrантного сшивания.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00321] Вариации могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, таких как опосредованный олигонуклеотидами (сайт-направленный) мутагенез, аланиновое сканирование и ПЦР-мутагенез. Сайт-направленный мутагенез (*см., например, Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7 и Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500*), кассетный мутагенез (*см., например, Wells et al., 1985, Gene 34:315-23*), или другие известные способы могут быть применены к клонированной ДНК для получения варианта ДНК антитела к MSLN.

[00322] Ковалентные модификации антител входят в объем данного изобретения. Ковалентные модификации включают реакцию целевых аминокислотных остатков антитела с органическим дериватирующим агентом, который способен реагировать с выбранными боковыми цепями или N- или C-концевыми остатками антитела. Другие модификации включают дезамидирование глутаминильных и аспарагинильных остатков до соответствующих глутамиловых и аспартильных остатков соответственно, гидроксильное пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп серильных или треонильных остатков, метилирование α -аминогрупп лизина, модификации боковых цепей аргинина и гистидина (*см., например, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)*), ацетилирование N-концевого амина и амидирование любой C-концевой карбоксильной группы.

[00323] Другие типы ковалентной модификации антитела, включенные в объем данного изобретения, включают изменение природного паттерна гликозилирования антитела или полипептида (*см., например, Beck et al., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501 и Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80*), и связывание антитела с одним из множества небелковых полимеров, *например*, полиэтиленгликолем (ПЭГ), полипропиленгликолем или полиоксипропиленами, как указано, например, в патенте США № 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 или 4,179,337.

[00324] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с тяжелой цепью, указанной в SEQ ID NO:7, и легкую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с легкой цепью, указанной в SEQ ID NO:8. Такие варианты осуществления тяжелых/легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержат тяжелую цепь, имеющую более чем 70%

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00325] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с переменной областью легкой цепи, указанной SEQ ID NO:23. Такие варианты осуществления переменных областей тяжелой цепи и переменных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 80 % гомологии или идентичности с переменной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую любую из представленных гомологий или идентичностей с вариабельной областью тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22, причем CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) идентичны CDR в вариабельной области тяжелой цепи, указанной в SEQ ID NO:22. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 70 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 75 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 80 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 85 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 90 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID NO:23. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую более чем 95 % гомологии или идентичности с вариабельной областью легкой цепи, указанной в SEQ ID

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00326] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит области CDR тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267 или области CDR тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC) № доступа: PTA-11267.

[00327] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4 по данному документу содержит области CDR тяжелой и легкой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) антитела, обозначенного Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267, или области CDR тяжелой и легкой цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям областей CDR тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: PTA-11267.

[00328] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизованную переменную область тяжелой цепи и гуманизованную переменную область легкой цепи, при этом:

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

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

[00329] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат гуманизованную вариабельную область тяжелой цепи и гуманизованную вариабельную область легкой цепи, при этом:

(a) вариабельная область тяжелой цепи состоит из CDR (CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3), содержащих аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленные в антителе, продуцируемом гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267;

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

[00330] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267 или вариабельные области тяжелой и легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям вариабельных областей тяжелой и легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (ATCC), номер доступа: РТА-11267, или вариабельные области тяжелой и легкой цепей, состоящие из

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

аминокислотных последовательностей, гомологичных аминокислотным последовательностям переменных областей тяжелой и легкой цепей Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению. В качестве константной области антитела по изобретению может быть выбран любой подкласс константной области. В одном варианте осуществления можно использовать константную область IgG1 человека в качестве константной области тяжелой цепи и константную область каппа-цепи Ig человека в качестве константной области легкой цепи.

[00331] В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит тяжелые и легкие цепи антитела, обозначенного как Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267, или тяжелые и легкие цепи, содержащие аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям тяжелой и легкой цепей Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления антитело к нектину-4, представленное в данном документе, содержит тяжелые и легкие цепи антитела, обозначенного как Na22-2(2,4)6.1, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267, или тяжелые и легкие цепи, состоящие из аминокислотных последовательностей, которые гомологичны аминокислотным последовательностям тяжелой и легкой цепей Na22-2(2,4)6.1, и при этом антитела сохраняют желаемые функциональные свойства антитела к нектину-4 по данному изобретению.

[00332] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом:

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

(б) переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

последовательности вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267.

[00333] В определенных вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, представленное в данном документе, содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267, и вариабельную область легкой цепи, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур под номером доступа (АТСС): РТА-11267. Такие варианты осуществления вариабельных областей тяжелой цепи и вариабельных областей легкой цепи с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, На 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00334] В других вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат тяжелую цепь и легкую цепь, при этом:

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

(b) легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной под номером доступа в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267.

[00335] В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, содержат тяжелую цепь, имеющую определенную гомологию или идентичность с аминокислотной последовательностью тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267 и легкую цепь, обладающую определенной гомологией или идентичностью с аминокислотной последовательностью легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типов культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. Такие варианты тяжелых цепей и легких цепей с гомологией или идентичностью дополнительно представлены следующим образом. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В еще одних других вариантах осуществления тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В других вариантах осуществления тяжелая цепь может быть на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% гомологична или идентична аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85 % гомологична или идентична аминокислотной последовательности легкой цепи антитела, продуцируемого гибридомой, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под номером доступа: РТА-11267. В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00336] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, представленные в данном документе, связываются со специфическим эпитопом в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с доменом VC1 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с доменом VC1, но не с доменом C1C2 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 1-го по 147-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопом, расположенным в аминокислотных остатках с 1-го по 147-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 1-го по 10-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 11-го по 20-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

документе, связываются с аминокислотными остатками с 21-го по 30-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 31-го по 40-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 41-го по 50-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 51-го по 60-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 61-го по 70-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 71-го по 80-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 81-го по 90-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками с 91-го по 100-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 101-го по 110-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 111-го по 120-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 121-го по 130-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 131-го по 140-й в 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с аминокислотными остатками со 141-го по 147-й в 191P4D12. Связывающие эпитопы определенных вариантов осуществления антител или их антигенсвязывающих фрагментов, предложенные в данном документе, были определены и описаны в WO 2012/047724, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00337] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для вариантов 191P4D12, наблюдаемых у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые являются общими для полиморфизма 191P4D12, наблюдаемого у человека при раке. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, которые могут связывать, интернализировать, нарушать или модулировать биологическую функцию вариантов 191P4D12 или 191P4D12. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в данном документе, связываются с эпитопами в 191P4D12, что может нарушить взаимодействие между 191P4D12 с лигандами, субстратами и партнерами по связыванию.

[00338] Сконструированные антитела, представленные в данном документе, включают те, в которых были произведены модификации каркасных остатков в пределах VH и/или VL (*например*, для улучшения свойств антитела). Обычно такие модификации каркаса делают для снижения иммуногенности антитела. Например, один из подходов заключается в «обратной мутации» одного или более остатков каркаса в соответствующую последовательность зародышевой линии. Более конкретно, антитело, подвергшееся соматической мутации, может содержать остатки каркаса, которые отличаются от последовательности зародышевой линии, из которой получено антитело. Такие остатки могут быть идентифицированы путем сравнения последовательностей каркаса антитела с последовательностями зародышевой линии, из которых получено антитело. Чтобы вернуть последовательности каркасной области к их конфигурации зародышевой линии, соматические мутации могут быть «обратно мутированы» в последовательность зародышевой линии, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза или мутагенеза, опосредованного ПЦР (*например*, «обратной мутации» от лейцина к метионину). Такие «обратномутированные» антитела также должны быть охвачены изобретением.

[00339] Другой тип модификации каркаса включает мутацию одного или более остатков в каркасном участке или даже в одном или более участках CDR для удаления T-клеточных

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

эпитопов, чтобы тем самым снизить потенциальную иммуногенность антитела. Этот подход также называется «деиммунизацией» и более подробно описан в публикации патента США № 2003/0153043 от Carr et al.

[00340] В дополнение или в качестве альтернативы модификациям, сделанным в пределах каркаса или областей CDR, антитела по изобретению могут быть сконструированы так, чтобы включать модификации в области Fc, как правило, для изменения одного или более функциональных свойств антитела, таких как время полужизни в сыворотке, фиксация комплемента, связывание с рецептором Fc и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, может быть химически модифицировано (*например*, к антителу может быть присоединена одна или более химических частей) или может быть модифицировано для изменения его гликозилирования, опять же для изменения одного или более функциональных свойств антитела. Каждый из этих вариантов осуществления более подробно описан ниже.

[00341] В одном варианте осуществления шарнирная область СН1 модифицирована таким образом, что количество цистеиновых остатков в шарнирной области изменено, *например*, увеличено или уменьшено. Этот подход дополнительно описан в патенте США № 5677425 от Vodmer et al. Количество остатков цистеина в шарнирной области СН1 изменяется, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для увеличения или уменьшения стабильности антитела к 191P4D12.

[00342] В другом варианте осуществления шарнирная область Fc антитела мутирована для уменьшения биологического периода полужизни антитела к 191P4D12. Более конкретно, одна или более аминокислотных мутаций вводятся в область интерфейса домена СН2-СН3 фрагмента Fc-шарнира, так что антитело нарушает связывание стафилококкового белка А (SpA) по сравнению со связыванием SpA нативного Fc-шарнирного домена. Этот подход более подробно описан в патенте США № 6165745 от Ward et al.

[00343] В другом варианте осуществления антитело к 191P4D12 модифицируют для увеличения его биологического периода полужизни. Возможны различные подходы. Например, мутации можно вводить, как описано в патенте США № 6277375 от Ward. В качестве альтернативы, для увеличения биологического периода полужизни антитело может быть изменено в области СН1 или CL, чтобы содержать эпитоп, связывающий рецептор спасения, взятый из двух петель домена СН2 Fc-области IgG, как описано в патентах США № 5 869 046 и 6 121 022 от Presta et al.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00344] В еще одних других вариантах осуществления Fc-область изменяется путем замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком для изменения эффекторной функции (функций) антитела. Например, одна или более аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков, могут быть заменены другим аминокислотным остатком, так что антитело имеет измененную аффинность к эффекторному лиганду, но сохраняет антигенсвязывающую способность родительского антитела. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменена, может представлять собой, например, Fc-рецептор или C1-компонент комплемента. Этот подход более подробно описан в патенте США № 5,624,821 и 5,648,260, оба от Winter et al.

[00345] Реактивность анти-191P4D12-антител с родственным белку 191P4D12 можно установить с помощью ряда хорошо известных способов, включая вестерн-блоттинг, иммунопреципитацию, ELISA и FACS-анализы с использованием, при необходимости, родственных 191P4D12 белков, 191P4D12-экспрессирующих клеток или их экстрактов. Антитело 191P4D12 или его фрагмент можно пометить детектируемым маркером или конъюгировать со второй молекулой. Подходящие детектируемые маркеры включают, но не ограничиваются ими, радиоизотоп, флуоресцентное соединение, биолюминесцентное соединение, хемилюминесцентное соединение, хелатор металла или фермент. Кроме того, биспецифические антитела, специфичные к двум или более эпитопам 191P4D12, получают с использованием способов, обычно известных в данной области. Гомодимерные антитела также могут быть получены методами перекрестного связывания, известными в данной области (*например*, Wolff et al., Cancer Res. 53: 2560-2565).

[00346] В еще одном конкретном варианте осуществления антитело к 191P4D12, предложенное в данном документе, представляет собой антитело, содержащее тяжелую и легкую цепи антитела, обозначенного как Ha22-2(2,4)6.1. Тяжелая цепь Ha22-2(2,4)6.1 состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 20^{-го} остатка E до 466^{-го} остатка K SEQ ID NO:7, а легкая цепь Ha22-2(2,4)6.1 состоит из аминокислотной последовательности в диапазоне от 23^{-го} остатка D до 236^{-го} остатка C последовательности SEQ ID NO:8.

[00347] Гибридома, продуцирующая антитело, обозначенное Ha22-2(2,4)6.1, была отправлена (через Federal Express) в Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108, 18 августа 2010 г., и ей присвоен номер доступа РТА-11267.

[00348] Дополнительные варианты осуществления антитела к нектину-4 описаны в

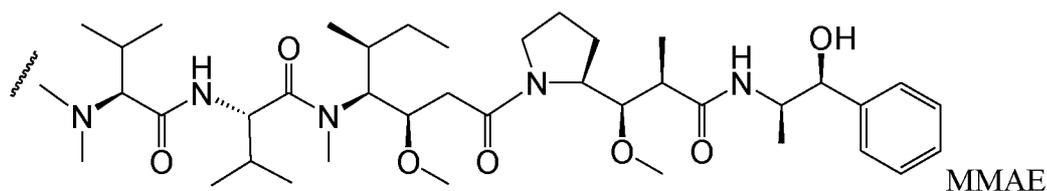
патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.3.2 Цитотоксические агенты (единицы лекарственного средства)

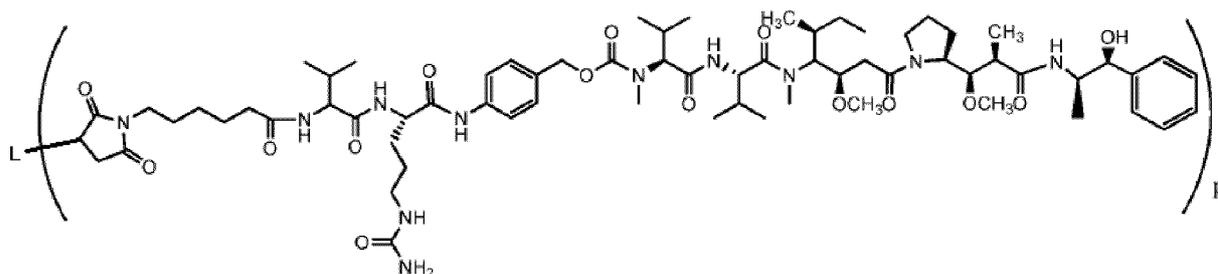
[00349] Поскольку ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированное с цитотоксическим агентом, в описании дополнительно предлагаются различные варианты осуществления цитотоксического агента как части ADC для применения в способах. В различных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, включая способы, предложенные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, содержит, состоит из или представляет собой агент, разрушающий тубулин. В одном варианте осуществления цитотоксический агент представляет собой агент, разрушающий тубулин. В некоторых вариантах осуществления агент, разрушающий тубулин, выбран из группы, состоящей из доластатина, ауристатина, гемиастерлина, алкалоида барвинка, майтансиноида, эрибулина, колхицина, флокабулина, фомопсина, эпотилона, криптофицина и таксана. В одном конкретном варианте осуществления агент, разрушающий тубулин, представляет собой ауристатин. В другом конкретном варианте осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), AFP или ауристатин T. В еще одном конкретном варианте осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

[00350] В различных вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, включая способы, представленные в разделе 5.2, цитотоксический агент как часть любого из ADC, представленных в данном документе для способов, включает, состоит из или представляет собой любой агент, выбранный из цитотоксических агентов, описанных в патенте США № 8,637,642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), обе из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00351] В некоторых вариантах осуществления ауристатин представляет собой MMAE (где волнистая линия указывает на ковалентное присоединение к линкеру конъюгата антитело-лекарственное средство).



[00352] В некоторых вариантах осуществления типичный вариант осуществления, включающий MMAE и линкерный компонент (описанный далее в данном документе), имеет следующую структуру (где L представляет собой антитело (*например*, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p находится в диапазоне от 1 до 12):



[00353] В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14, 2-13, 2-12, 2-11, 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14, 3-13, 3-12, 3-11, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5 или 3-4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления формулы, описанной в предыдущем абзаце, p составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления формулы,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00354] Как правило, единицы лекарственных средств на основе пептидов могут быть получены путем образования пептидной связи между двумя или более аминокислотами и/или пептидными фрагментами. Такие пептидные связи могут быть получены, например, методом жидкофазного синтеза (см. E. Schröder and K. Lübke, “The Peptides”, volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press) хорошо известным в области химии пептидов. Единицы лекарственного средства на основе ауристати́на/доластати́на могут быть получены в соответствии со способами: US 5635483; US 5780588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863 и Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784.

[00355] Дополнительные варианты осуществления цитотоксического агента описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.3.3 Линкеры

[00356] Как правило, конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат линкерную единицу между единицей лекарственного средства (*например*, MMAE) и единицей антитела (*например*, антителом к 191P4D12 или его антигенсвязывающим фрагментом). В некоторых вариантах осуществления линкер расщепляется во внутриклеточных условиях, так что расщепление линкера высвобождает единицу лекарственного средства из антитела во

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

[00357] «Линкерная единица» (LU) представляет собой бифункциональное соединение, которое можно использовать для связывания единицы лекарственного средства и единицы антитела с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица имеет формулу:



где: -A- представляет собой растягиваемую единицу,

a равно 0 или 1,

каждый -W- независимо представляет собой аминокислотную единицу,

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

-Y- представляет собой самоуничтожающийся спейсер, и

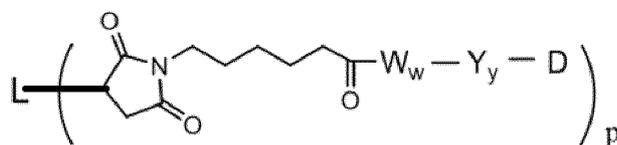
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

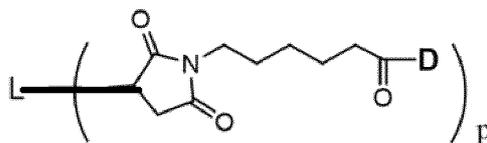
у равно 0, 1 или 2.

[00358] В некоторых вариантах осуществления а равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления а равно 0 или 1, w равно 0 или 1 и у равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления, когда w равно 1-12, у равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления w равно 2-12, а у равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления а равно 1, а w и у равно 0. Линкер и каждый из удлиняющий элемент, аминокислотный элемент и спейсерный элемент были описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), обе из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

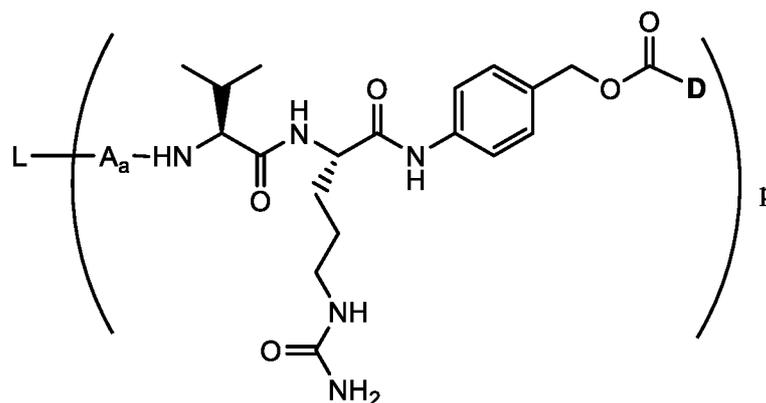
[00359] Варианты осуществления конъюгатов антитело-лекарственное средство могут включать:



где w и у равняются 0, 1 или 2, и,

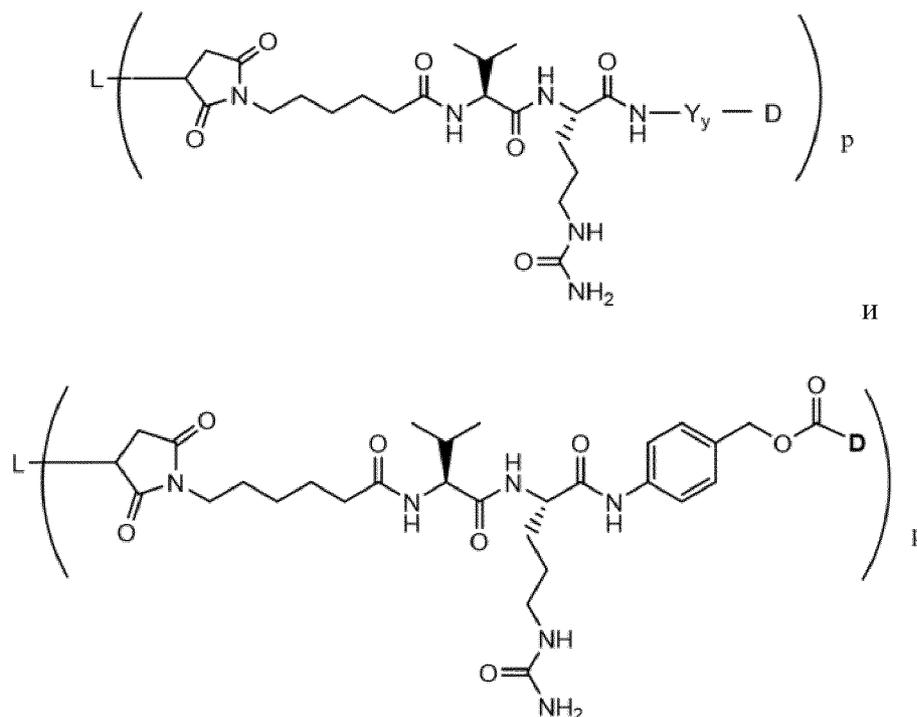


где w и у равняются 0,



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024



5.3.4 Нагрузка лекарственным средством

[00360] Нагрузка лекарственным средством представлена буквой *p* и представляет собой среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в молекуле. Лекарственная нагрузка может варьировать от 1 до 20 единиц лекарственного средства (*D*) на антитело. Представленные в данном документе ADC включают наборы антител или антигенсвязывающих фрагментов, конъюгированных с рядом единиц лекарственного средства, *например*, 1-20. Среднее количество единиц лекарственного средства на антитело в препаратах ADC из реакций конъюгации можно охарактеризовать с помощью обычных средств, таких как масс-спектропия и анализ ELISA. Также можно определить количественное распределение ADC с точки зрения *p*. В некоторых случаях разделение, очистка и характеристика гомогенных ADC, где *p* представляет собой определенное значение от ADC с другими лекарственными нагрузками, могут быть достигнуты с помощью таких средств, как электрофорез.

[00361] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-20. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-18. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 1-15. В определенных вариантах осуществления нагрузка

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-9. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-8. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-7. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-6. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-5. В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-4.

[00362] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне от 1 до около 8; от около 2 до около 6; от около 3 до около 5; от около 3 до около 4; от около 3,1 до около 3,9; от около 3,2 до около 3,8; от около 3,2 до около 3,7; от около 3,2 до около 3,6; от около 3,3 до около 3,8 или от около 3,3 до около 3,7.

[00363] В определенных вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 11, около 12 или более. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3,1, около 3,2, около 3,3, около 3,4, около 3,5, около 3,6, около 3,7, около 3,8 или около 3,9.

[00364] В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 2-20, 2-19, 2-18, 2-17, 2-16, 2-15, 2-14 или 2-13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, находится в диапазоне 3-20, 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15, 3-14 или 3-13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

4. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 11. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 12. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 13. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 14. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 15. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 16. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 17. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 18. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 19. В некоторых вариантах осуществления нагрузка лекарственным средством для ADC, предложенного в данном документе, составляет около 20.

[00365] В определенных вариантах осуществления во время реакции конъюгации с антителом конъюгируется меньше теоретического максимума единиц лекарственного средства. Антитело может содержать, например, остатки лизина, которые не реагируют с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Как правило, антитела не содержат много свободных и реакционноспособных тиоловых групп цистеина, которые могут быть связаны с единицей лекарственного средства; действительно, большинство тиоловых остатков цистеина в антителах существуют в виде дисульфидных мостиков. В определенных вариантах осуществления антитело можно восстанавливать восстанавливающим агентом, таким как дитиотреитол (DTT) или трикарбонилэтилфосфин (ТСЕР), в условиях частичного или полного восстановления с образованием реакционноспособных тиоловых групп цистеина. В определенных вариантах осуществления антитело подвергают денатурации для выявления реакционноспособных нуклеофильных групп, таких как лизин или цистеин. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток лизина на единице антитела. В некоторых вариантах осуществления линкерная единица или единица лекарственного средства конъюгированы через остаток цистеина на единице антитела.

[00366] В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в шарнирной области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в Fc-области антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в константной области (*например*, CH1, CH2 или CH3 тяжелой цепи или CH1 легкой цепи) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В еще одних других вариантах осуществления аминокислота, которая присоединяется к линкерной единице или единице лекарственного средства, находится в каркасных областях VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00367] Нагрузку (соотношение лекарственное средство/антитело) ADC можно

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

контролировать различными способами, *например*, путем: (i) ограничения молярного избытка промежуточного соединения лекарственное средство-линкер или линкерного реагента по отношению к антителу, (ii) ограничения времени или температуры реакции конъюгации, (iii) частичные или ограничивающие восстановительные условия для модификации тиола цистеина, (iv) конструирование с помощью рекомбинантных методов аминокислотной последовательности антитела таким образом, чтобы количество и положение остатков цистеина изменялось для контроля количества и/или положения соединения линкер-лекарственное средство (такие как thioMab или thioFab, полученные, как описано в данном документе и в WO2006/034488 (полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки)).

[00368] Следует понимать, что если более чем одна нуклеофильная группа реагирует с промежуточным соединением лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом, за которым следует реагент единицы лекарственного средства, то полученный продукт представляет собой смесь соединений ADC с распределением одной или более единиц лекарственного средства, присоединенных к единице антитела. Среднее количество лекарственных средств на одно антитело можно рассчитать из смеси с помощью двойного анализа антител ELISA, который специфичен для антитела и специфичен для лекарственного средства. Отдельные молекулы ADC можно идентифицировать в смеси с помощью масс-спектропии и разделить с помощью ВЭЖХ, *например*, хроматографии гидрофобного взаимодействия (*см., например*, Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004). В определенных вариантах осуществления гомогенный ADC с одним значением загрузки может быть выделен из смеси конъюгации с помощью электрофореза или хроматографии.

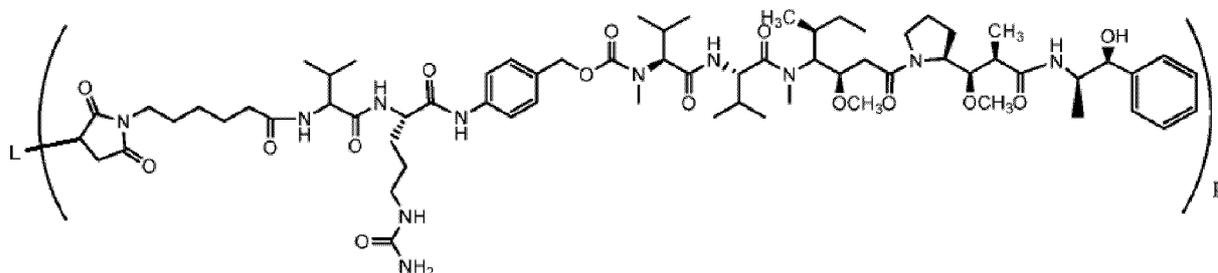
[00369] Способы получения, скрининга и характеристики конъюгатов антитело-лекарственное средство известны специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 8637642, который полностью включен в данное описание в качестве ссылки.

[00370] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

средство для способов, предложенных в данном документе, представляет собой AGS-22М6Е, который получают в соответствии со способами, описанными в патенте США № 8637642, и имеет следующую формулу:



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

[00371] В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 1-20, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2. В некоторых вариантах осуществления p находится в диапазоне 2-10, 2-9, 2-8, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3. В других вариантах осуществления p составляет около 1. В других вариантах осуществления p составляет около 2. В других вариантах осуществления p составляет около 3. В других вариантах осуществления p составляет около 4. В других вариантах осуществления p составляет около 5. В других вариантах осуществления p составляет около 6. В других вариантах осуществления p составляет около 7. В других вариантах осуществления p составляет около 8. В других вариантах осуществления p составляет около 9. В других вариантах осуществления p составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 3,9. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,0. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,1. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,2. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,3. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,4. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,5. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,6. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,7. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,8. В некоторых вариантах осуществления p составляет около 4,9. В некоторых вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

вариантах осуществления р составляет около 5,0.

[00372] В некоторых вариантах осуществления ADC, используемый в способах, предложенных в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин. Энфортумаб ведотин представляет собой ADC, состоящий из полностью человеческого антитела к иммуноглобулину G1 каппа (IgG1_κ), конъюгированного с агентом, разрушающим микротрубочки (ММАЕ), через расщепляемый протеазой линкер (Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]. Энфортумаб ведотин индуцирует противоопухолевую активность путем связывания с белком 191P4D12 на клеточной поверхности, что приводит к интернализации комплекса ADC-191P4D12, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где высвобождается ММАЕ посредством протеолитического расщепления линкера. Внутриклеточное высвобождение ММАЕ впоследствии нарушает полимеризацию тубулина, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G2/M и апоптотической гибели клеток (Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

[00373] Как описано выше и в патенте США № 8637642, AGS-22M6E представляет собой ADC, полученный из клеточной линии мышиной гибридомы. Энфортумаб ведотин представляет собой полученный из клеточной линии яичника китайского хомяка (CHO) эквивалент ADC AGS-22M6E и является образцовым продуктом, используемым для лечения человека. Энфортумаб ведотин имеет ту же аминокислотную последовательность, линкер и цитотоксический препарат, что и AGS-22M6E. Сопоставимость между энфортумабом ведотином и AGS-22M6E была подтверждена обширными аналитическими и биологическими исследованиями, такими как аффинность связывания с 191P4D12, цитотоксичность *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*.

[00374] В одном варианте осуществления ADC, предложенный в данном документе, представляет собой энфортумаб ведотин, также известный как EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E. Энфортумаб ведотин содержит антитело к 191P4D12, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 20 по 466 аминокислотный остаток SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотный остаток с 23 по 236 аминокислотный остаток SEQ ID NO:8.

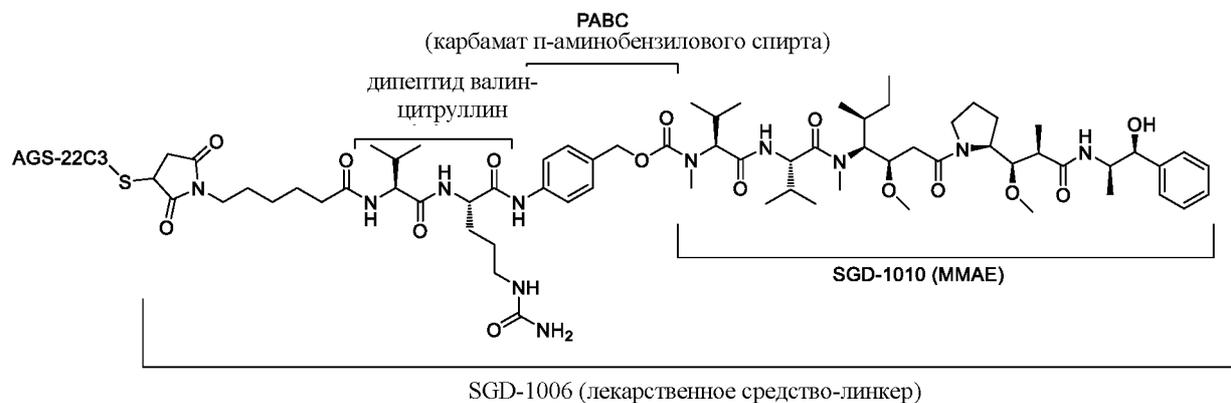
[00375] Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат нектин-4 антитело-лекарственное средство (ADC), состоящий из полностью человеческого моноклонального антитела IgG1 каппа к нектину-4 (AGS-22C3), конъюгированного с низкомолекулярным агентом, разрушающим микротрубочки, монометилауристатином E (ММАЕ) через расщепляемый протеазой малеимидокапроилвалин-цитруллиновый (vc) линкер (SGD-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

1006). Конъюгация происходит на остатках цистеина, которые составляют межцепочечные дисульфидные связи антитела, с получением продукта с соотношением лекарственного средства и антитела, равного приблизительно 3,8:1. Молекулярная масса составляет около 152 кДа.

[00376] Энфортумаб ведотин имеет следующую структурную формулу:



[00377] Приблизительно 4 молекулы MMAE присоединены к каждой молекуле антитела. Энфортумаб ведотин производится путем химической конъюгации антитела и низкомолекулярных компонентов. Антитело продуцируется клетками млекопитающих (яичники китайского хомяка), а низкомолекулярные компоненты производятся путем химического синтеза.

[00378] Энфортумаб ведотин для инъекций выпускается в виде стерильного, не содержащего консервантов лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета в однодозовых флаконах для внутривенного введения. Энфортумаб ведотин поставляется в виде 20 мг во флаконе и 30 мг во флаконе и требует восстановления стерильной водой для инъекций, USP, (2,3 мл и 3,3 мл соответственно), в результате чего получается раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета с конечной концентрацией 10 мг/мл. После восстановления каждый флакон позволяет вывести 2 мл (20 мг) и 3 мл (30 мг). Каждый мл восстановленного раствора содержит 10 мг энфортумаб ведотина, гистидин (1,4 мг), моногидрат гидрохлорида гистидина (2,31 мг), полисорбат 20 (0,2 мг) и дигидрат трегалозы (55 мг) с pH 6,0.

5.4 Фармацевтические композиции

[00379] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC, используемый в способах, содержится в «фармацевтических композициях». Такие фармацевтические композиции включают представленный в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В определенных вариантах

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство предоставляется в комбинации с одним или более дополнительными агентами или отдельно от них. Также предложена композиция, содержащая один или более таких дополнительных агентов и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых эксципиентов. В конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство и дополнительный(е) агент(ы) присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции можно использовать в соответствии со способами и применениями, предложенными в данном документе. Таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить субъекту *ex vivo* или *in vivo* для применения способов лечения и применения, предложенных в данном документе. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; иллюстративные пути введения изложены в данном документе.

[00380] В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции конъюгатов антитело-лекарственное средство, которые модулируют рак или опухоль.

[00381] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, фармацевтические композиции, содержащие ADC, могут дополнительно содержать другие терапевтически активные агенты или соединения, раскрытые в данном документе или известные специалисту в данной области, которые можно использовать для лечения или профилактики различных заболеваний и нарушений, как указано в данном документе (*например*, рак). Как указано выше, дополнительные терапевтически активные агенты или соединения могут присутствовать в отдельной(ых) фармацевтической(ых) композиции(ях).

[00382] Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из конъюгатов антитело-лекарственное средство, предложенных в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых составных агентов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более дополнительных агентов, описанных в данном документе.

[00383] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически

эффективное количество конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00384] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства в фармацевтической композиции, представленной в данном документе, выбран из конъюгатов антитела и лекарственного средства, описанных в разделе 5.3 выше.

[00385] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 0,1-100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 1-20 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 5-15 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 8-12 мг/мл. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации 9-11 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,6 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,7 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,8 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 9,9 мг/мл. В еще одних других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10 мг/мл. В еще одних других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,2 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

10,3 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,4 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит конъюгат антитело-лекарственное средство в концентрации около 10,5 мг/мл.

[00386] В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе фармацевтическая композиция содержит L-гистидин, TWEEN-20 и по меньшей мере один из дигидрата трегалозы или сахарозы. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит соляную кислоту (HCl) или янтарную кислоту.

[00387] В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина, примененного в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 5 до 50 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 10 до 40 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 35 мМ.

[00388] В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 30 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне от 15 до 35 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 16 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 17 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 18 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 19 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

фармацевтических композициях составляет около 21 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 22 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 23 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 24 мМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация L-гистидина в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях составляет около 25 мМ.

[00389] В некоторых вариантах осуществления концентрация TWEEN-20, используемая в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне 0,001-0,1% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0025-0,075% (об./об.). В одном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,005-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,025% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,0075-0,05% (об./об.). В другом варианте осуществления концентрация TWEEN-20 находится в диапазоне 0,01-0,03% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,01% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,015% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,016% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,017% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,018% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,019% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,02% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,021% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,022% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,023% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,024% (об./об.). В одном конкретном варианте осуществления концентрация TWEEN-20 составляет около 0,025% (об./об.).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

трегалозы составляет около 6,3% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,4% (мас./об.). В другом варианте осуществления концентрация дигидрата трегалозы составляет около 6,5% (мас./об.).

[00391] В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 50 до 300 мМ. В других вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 75 до 250 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 100 до 200 мМ. В других вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 130 до 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет от 135 до 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 135 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 136 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 137 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 138 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 139 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 140 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 141 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 142 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 143 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 144 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 145 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 146 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 152 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 153 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 154 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность дигидрата трегалозы составляет около 155 мМ.

[00392] В одном варианте осуществления концентрация сахарозы, используемой в предлагаемых в данном документе фармацевтических композициях, находится в диапазоне

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

мМ. В некоторых вариантах осуществления молярность сахарозы составляет от 135 до 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 135 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 136 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 137 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 138 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 139 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 140 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 141 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 142 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 143 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 144 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 145 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 146 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 150 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 151 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 152 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 153 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 154 мМ. В определенных вариантах осуществления молярность сахарозы составляет около 155 мМ.

[00394] В некоторых вариантах осуществления предложенная в данном документе фармацевтическая композиция содержит HCl. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту.

[00395] В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,7 до 6,3. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,7. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,8. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 5,9. В некоторых вариантах осуществления

предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,0. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2. В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3.

[00396] В некоторых вариантах осуществления рН измеряют при комнатной температуре. В других вариантах осуществления рН измеряют при от 15°C до 27°C. В еще одних других вариантах осуществления рН измеряют при 4°C. В еще одних других вариантах осуществления рН измеряют при 25°C.

[00397] В некоторых вариантах осуществления рН регулируют при помощи HCl. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,7 до 6,3 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,7 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,8 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,9 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3 при комнатной температуре.

[00398] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит HCl, и фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5 при температуре

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2 при комнатной температуре. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3 при комнатной температуре.

[00400] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,7 до 6,3 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,7 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,8 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 5,9 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,0 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,1 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,2 при температуре от 15°C до 27°C. В некоторых более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит янтарную кислоту, и фармацевтическая композиция имеет рН около 6,3 при температуре от 15°C до 27°C.

[00401] В некоторых конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в данном документе, содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20 и по меньшей мере один из около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы или около 5% (масс./об.) сахарозы. В некоторых вариантах осуществления

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит HCl или янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00402] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00403] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и HCl. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00404] В других конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

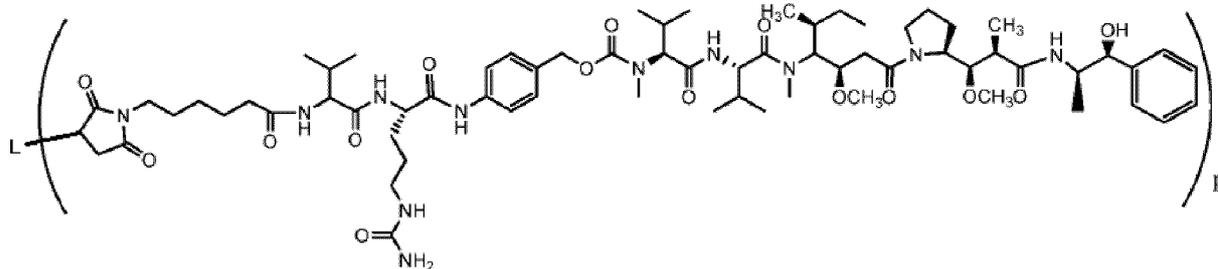
[00405] В некоторых конкретных вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция содержит около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5% (масс./об.) сахарозы и янтарную кислоту. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления pH составляет около 6,0 при 25°C.

[00406] В некоторых конкретных вариантах осуществления ADC составлен в (i) фармацевтической композиции, содержащей около 20 мМ L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) трегалозы дигидрата и гидрохлорида, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °C; или (ii) фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ гистидина гидрохлорида моногидрата, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5% (масс./об.) трегалозы дигидрата, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °C.

[00407] В конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе

композиция содержит

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

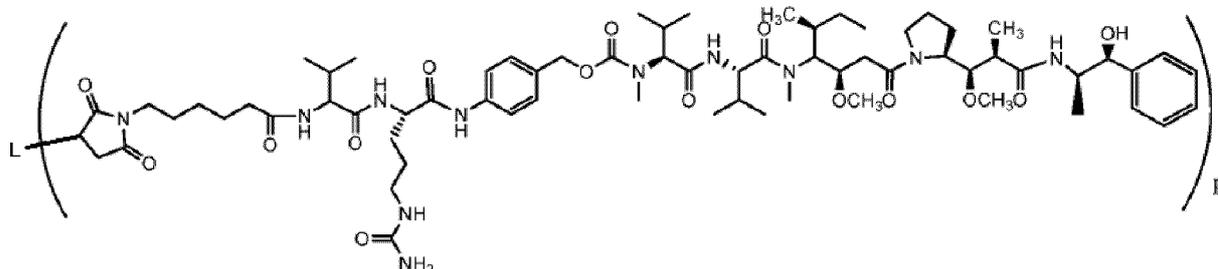


где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (*например*, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равно 1-10; и

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

[00408] В другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

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



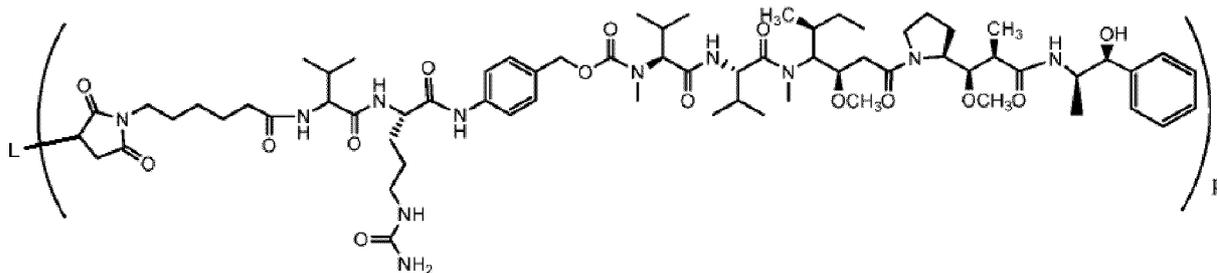
где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (*например*, антитело к нектину-4 или его антигенсвязывающий фрагмент), а p равно 1-10; и

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

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

[00409] В еще одном другом конкретном варианте осуществления предложенная в данном документе композиция содержит:

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



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

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

[00410] Хотя предоставлены определенные числа (и их числовые диапазоны), следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления также предполагаются значения в пределах, *например*, 2%, 5%, 10%, 15% или 20% от указанных чисел (или числовых диапазонов).

[00411] Первичный растворитель в носителе может быть водным или неводным по своей природе. Кроме того, носитель может содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты для модификации или поддержания pH, осмолярности, вязкости, стерильности или стабильности фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный буфер. В других вариантах осуществления носитель включает, *например*, хлорид натрия и/или цитрат натрия.

[00412] Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут содержать другие фармацевтически приемлемые лекарственные средства для модификации или поддержания скорости высвобождения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или дополнительный агент, как описано в данном документе. Такие составные агенты включают вещества, известные специалистам в области приготовления составов с замедленным высвобождением. Для дополнительной ссылки, относящейся к фармацевтически и физиологически приемлемым составным агентам, см., *например*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); and Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc.,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Lancaster, Pa.). Дополнительные фармацевтические композиции, подходящие для введения, известны в данной области и применимы в способах и композициях, представленных в данном документе.

[00413] В некоторых вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция находится в жидкой форме. В других вариантах осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция является лиофилизированной.

[00414] Фармацевтическая композиция может быть составлена так, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. Таким образом, фармацевтические композиции содержат эксципиенты, подходящие для введения путями, включая парентеральный (*например*, подкожный (пк), внутривенный, внутримышечный или внутрибрюшинный), внутрикожный, пероральный (*например*, проглатывание), ингаляционный, внутриполостной, внутричерепной и чрескожный (местный). Другие иллюстративные способы введения изложены в данном документе.

[00415] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, раскрытых в данном документе или известных специалистам в данной области техники. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS), этанол, полиол (*например*, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), и их подходящие смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Пролонгированное всасывание некоторых инъекционных препаратов может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание (*например*, моностеарата алюминия или желатина).

[00416] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

фармацевтические композиции можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, используемое в данном документе, включает внутривенное, внутриартериальное, внутривнутрибрюшинное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

[00417] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде любых лекарственных форм, подходящих для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами, известными специалистам в области фармацевтики (*см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, выше*).

[00418] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, включая, помимо прочего, водные носители, смешиваемые с водой носители, неводные носители, антимикробные агенты или консерванты, препятствующие росту микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразователи, связывающие или хелатирующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, агенты, регулирующие pH, и инертные газы.

[00419] В одном варианте осуществления подходящие водные носители включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, физиологический раствор или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS), хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера, изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и лактат Рингера. Неводные носители включают, но не ограничиваются ими, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированные соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмового масла. Смешиваемые с водой носители включают, но не ограничиваются ими, этанол, 1,3-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (*например*, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00420] В одном варианте осуществления подходящие антимикробные агенты или консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенолы, крезолы, ртутные соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-*p*-гидроксибензоаты, тимеросал, хлорид бензалкония (*например*, хлорид бензетония), метил- и пропил-парабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но не ограничиваются ими, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются те, которые описаны в данном документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но не ограничиваются ими, прокаина гидрохлорид. Подходящими суспендирующими и диспергирующими агентами являются описанные в данном документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгаторы включают описанные в данном документе агенты, в том числе монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 и олеат триэтаноламина. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие агенты включают ЭДТА, но не ограничиваются им. Подходящие агенты для регулирования pH включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают, но не ограничиваются ими, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин и сульфобутиловый эфир 7- β -циклодекстрин (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

[00421] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть предназначены для однократного или многократного введения. Однократные составы упакованы в ампулу, флакон или шприц. Многократные парентеральные составы могут содержать антимикробный агент в бактериостатической или фунгистатической концентрации. Все парентеральные составы должны быть стерильными, как это известно и практикуется в данной области.

[00422] В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00423] В одном варианте осуществления предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, пролонгированным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

[00424] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. В данном документе приведены примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов.

[00425] Фармацевтические композиции могут также содержать эксципиенты для защиты композиции от быстрой деградации или выведения из организма, такие как лекарственная форма с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, липосомы, гидрогели, пролекарства и микрокапсулированные системы доставки. Например, может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилстеарат отдельно или в комбинации с воском. Пролонгированное всасывание инъекционных фармацевтических композиций может быть достигнуто путем включения агента, замедляющего всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п.

[00426] Предложенная в данном документе фармацевтическая композиция может храниться при -80°C , 4°C , 25°C или 37°C .

[00427] Лиофилизированную композицию можно приготовить путем сушки вымораживанием жидкой фармацевтической композиции, предложенной в данном

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

документе. В конкретном варианте осуществления предлагаемая в данном документе фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированную фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы представляют собой лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Они также могут быть восстановлены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

[00428] В некоторых вариантах осуществления приготовление лиофилизированного состава, представленного в данном документе, включает дозирование приготовленного нерасфасованного раствора для лиофилизации, асептическую фильтрацию, заполнение флаконов, замораживание флаконов в камере сублимационной сушки с последующей лиофилизацией, укупориванием и запаковыванием.

[00429] При приготовлении лиофилизированного состава можно использовать лиофилизатор. Например, можно использовать пилотную установку VirTis Genesis Model EL. Установка включает камеру с тремя рабочими полками (общая полезная площадь полок около 0,4 квадратных метра), внешний конденсатор и систему механической вакуумной откачки. Каскадное механическое охлаждение позволяет охлаждать полки до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ или ниже, а внешний конденсатор до $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ или ниже. Температура полки и давление в камере автоматически контролировались до $\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и ± 2 микрона (миллиторр) соответственно. Установка была оборудована емкостным манометром-вакуумметром, вакуумметром Пирани, датчиком давления (для измерения от 0 до 1 атмосферы) и датчиком относительной влажности.

[00430] Лيوфилизированный порошок можно приготовить путем растворения конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в данном документе, или его фармацевтически приемлемого производного в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный порошок является стерильным. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, позволяет получить желаемый состав. В одном варианте осуществления полученный раствор распределяют по флаконам для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну или более доз конъюгата антитело-лекарственное средство. Лيوфилизированный порошок можно хранить в соответствующих условиях, например, при температуре от около $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ до комнатной температуры.

[00431] Восстановление этого лиофилизированного порошка водой для инъекций

обеспечивает состав для парентерального введения. Для восстановления лиофилизированный порошок добавляют к стерильной воде или другому подходящему вспомогательному веществу. Такое количество может быть определено опытным путем и скорректировано в соответствии с конкретными потребностями.

[00432] Типичная процедура восстановления проиллюстрирована следующим образом:

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

[00433] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, поставляется в виде сухого стерилизованного лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере и может быть восстановлена, *например*, водой или физиологическим раствором до соответствующей концентрации для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство поставляется в виде сухого стерильного лиофилизированного порошка в герметично закрытом контейнере в стандартной дозе, равной по меньшей мере 0,1 мг, по меньшей мере 0,5 мг, по меньшей мере 1 мг, по меньшей мере 2 мг, по меньшей мере 3 мг, по меньшей мере 5 мг, по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 15 мг, по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 35 мг, по меньшей мере 45 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 60 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 80 мг, по меньшей мере 85 мг, по меньшей мере 90 мг, по меньшей мере 95 мг или по меньшей мере 100 мг. Лиофилизированный конъюгат антитело-лекарственное средство можно хранить при температуре от 2 до 8°C в исходном контейнере, и конъюгат антитело-лекарственное средство можно вводить в течение 12 часов, например, в течение 6 часов, в течение 5 часов, в течение 3 часов или в течение 1 часа после восстановления. В альтернативном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по данному изобретению, поставляется в жидкой форме в герметично закрытом контейнере с указанием количества и концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство. В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

определенных вариантах осуществления жидкая форма конъюгата антитело-лекарственное средство поставляется в герметично закрытом контейнере в концентрации, равной по меньшей мере 0,1 мг/мл, по меньшей мере 0,5 мг/мл, по меньшей мере 1 мг/мл, по меньшей мере 5 мг/мл, по меньшей мере 10 мг/мл, по меньшей мере 15 мг/мл, по меньшей мере 25 мг/мл, по меньшей мере 30 мг/мл, по меньшей мере 40 мг/мл, по меньшей мере 50 мг/мл, по меньшей мере 60 мг/мл, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл или по меньшей мере 100 мг/мл.

[00434] Дополнительные варианты осуществления таких фармацевтических композиций описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.5 Способы комбинированной терапии

[00435] Способ ингибирования роста опухолевых клеток с использованием фармацевтической композиции, представленной в данном документе, в сочетании с химиотерапией или облучением или с тем и другим включает введение фармацевтической композиции по данному изобретению до, во время или после начала химиотерапии или лучевой терапии, а также любой их комбинации (*m.e.* до и во время, до и после, во время и после или до, во время и после начала химиотерапии и/или лучевой терапии). В зависимости от протокола лечения и конкретных потребностей пациента метод выполняется таким образом, чтобы обеспечить наиболее эффективное лечение и, в конечном итоге, продлить жизнь пациента. Дополнительные варианты осуществления такой комбинированной терапии описаны в патенте США № 8637642 и международной заявке № PCT/US2019/056214 (публикация № WO2020/117373), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

5.6 Дозы для ингибиторов иммунных контрольных точек

[00436] В некоторых вариантах осуществления пациенты, получавшие лечение с использованием фармацевтических композиций, описанных в данном документе, не получали лечения ингибитором контрольных точек. Исключающее количество ингибитора контрольной точки может быть определено стандартными клиническими методиками.

5.7 Дозировка ADC для способов

[00437] В некоторых вариантах осуществления количество профилактического или терапевтического средства (*например*, конъюгата антитело-лекарственное средство по данному изобретению) или фармацевтической композиции по данному изобретению,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

которое будет эффективным для профилактики и/или лечения рака, можно определить стандартными клиническими методами.

[00438] В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых различные дозы описаны в этом разделе (раздел 5.7), представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00439] Соответственно, доза конъюгата антитело-лекарственное средство в фармацевтической композиции, которая приводит к титру в сыворотке, равному от около 0,1 мкг/мл до около 450 мкг/мл, а в некоторых вариантах осуществления можно вводить по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,2 мкг/мл, по меньшей мере 0,4 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 0,6 мкг/мл, по меньшей мере 0,8 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, такой как, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 125 мкг/мл, по меньшей мере 150 мкг/мл, по меньшей мере 200 мкг/мл, по меньшей мере 250 мкг/мл, по меньшей мере 300 мкг/мл, по меньшей мере 350 мкг/мл, по меньшей мере 400 мкг/мл или по меньшей мере 450 мкг/мл человеку для профилактики и/или лечения рака. Следует понимать, что точная доза, используемая в препарате, также будет зависеть от пути введения и серьезности рака у субъекта и должна определяться в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого пациента.

[00440] Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-реакция, полученных в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

[00441] Для фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство, представленное в данном документе, доза конъюгата антитело-лекарственное средство, вводимая пациенту, обычно составляет от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от около 1 мг/кг до около 75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет от 1 мг/кг до 20 мг/кг массы тела субъекта, например, от 1 мг/кг до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

вводимая пациенту, составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 4,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 5,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 6,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 7,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза, вводимая пациенту, составляет около 8,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00442] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, включенный в состав фармацевтической композиции, представленной в данном документе, вводят исходя из фактической массы тела пациента на исходном уровне, и дозы не изменяются, если только масса пациента не изменится на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем предыдущего цикла, или критерии корректировки дозы соблюдены. В некоторых вариантах осуществления будет использоваться фактическая масса, за исключением пациентов с массой более 100 кг, в таких случаях доза будет рассчитываться на основе массы 100 кг. В некоторых вариантах осуществления максимальные дозы составляют 100 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,00 мг/кг, и 125 мг для пациентов, получающих уровень дозы 1,25 мг/кг.

[00443] В одном варианте осуществления приблизительно 100 мг/кг или менее, приблизительно 75 мг/кг или менее, приблизительно 50 мг/кг или менее, приблизительно 25 мг/кг или менее, приблизительно 10 мг/кг или менее, приблизительно 5 мг/кг или менее,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00444] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые две недели цикла (*например*, около 14 дней) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (*т.е.* каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00445] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые три недели цикла (*например*, около 21 дня) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00446] В некоторых вариантах осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26 раз за каждые четыре недели цикла (*например*, около 28 дней) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (*т.е.* каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00447] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз с интервалом около одного месяца (*например*, около 30 дней) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (*т.е.* каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00448] В другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз с интервалом около двух месяцев (*например*, около 60 дней) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00449] В еще одном другом варианте осуществления одну дозу конъюгата антитело-лекарственное средство, представленного в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят пациенту для профилактики и/или лечения рака 1, 2, 3 или 4 раз с интервалом около трех месяцев (*например*, около 120 дней) в течение периода времени (*например*, год), при этом дозу выбирают из группы, состоящей из около 0,1 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 2 мг/кг, около 2,5 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг, около 10 мг/кг, около 15 мг/кг, около 20 мг/кг, около 25 мг/кг, около 30 мг/кг, около 35 мг/кг, около 40 мг/кг, около 45 мг/кг, около 50 мг/кг, около 55 мг/кг, около 60 мг/кг, около 65 мг/кг, около 70 мг/кг, около 75 мг/кг, около 80 мг/кг, около 85 мг/кг, около 90 мг/кг, около 95 мг/кг, около 100 мг/кг или их комбинации (*т.е.* каждая месячная доза может быть идентичной или не идентичной).

[00450] В определенных вариантах осуществления способ введения дозы конъюгата антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, пациенту является интраназальным, внутримышечным, внутривенным (в/в) или их комбинацией, но другие способы, описанные в данном документе, также являются приемлемыми. Каждую дозу можно или нельзя вводить идентичным путем введения. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, включенный в состав фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, можно вводить несколькими путями введения одновременно или последовательно с другими дозами одного или более дополнительных терапевтических агентов.

[00451] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.

[00452] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, представленной

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (IV) инъекции или инфузии каждого трехнедельного цикла.

[00453] В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (IV) инъекции или инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, вводят путем внутривенной (IV) инъекции в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, вводят путем внутривенной (IV) инъекции или инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, вводят путем внутривенной (IV) инъекции в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла в течение 3 циклов. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, составленный в фармацевтической композиции, вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла в течение 3 циклов.

[00454] В некоторых более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут дважды в течение трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00455] В других более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенной в данном документе, вводят в дозе около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1 мг/кг, около 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырёхнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного (четырёхнедельного) цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят пациентам с уротелиальным раком или раком мочевого пузыря, у которых наблюдается прогрессирование или рецидив заболевания во время или после лечения другим противораковым средством. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00456] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, ADC вводят в дозе от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления ADC вводят в дозе 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00458] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00459] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 0,25 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от 0,75 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления первая доза ADC представляет собой дозу, равную 1,0 мг/кг массы тела

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 1,9 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC ниже первой дозы на 2 мг/кг массы тела субъекта.

[00462] В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 0,25 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,25 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,5 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 10 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 5 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,75 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,75 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от около 1 до около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 0,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

дозу, равную около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу, равную около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[00463] В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 0,25 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,25 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,5 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 10 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 5 мг/кг массы тела субъекта, от 0,75 до 2,5 мг/кг массы тела субъекта или от 0,75 до 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 10 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления различных способов, предложенных в данном документе, включая способы, требующие первой и второй дозы, вторая доза ADC представляет собой дозу от 1 до 5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00465] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В одном варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В другом варианте осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инфузии. В еще одном другом варианте осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00466] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят путем внутривенной инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00467] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00468] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в течение каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00469] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, первую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла, а вторую дозу ADC вводят посредством в/в инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны

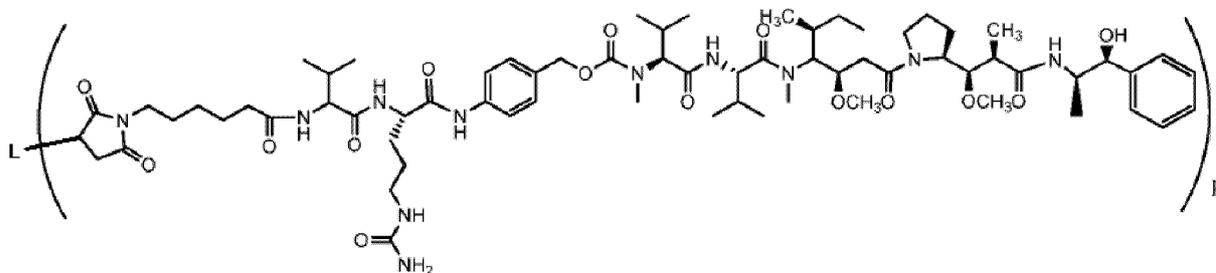
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00470] В других более конкретных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, предложенный в данном документе, вводят в дозе около 1 мг/кг, 1,25 мг/кг или около 1,5 мг/кг массы тела субъекта посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут три раза в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство, представленный в фармацевтической композиции, вводят посредством внутривенной (в/в) инъекции или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора иммунной контрольной точки путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии один или более раз в каждом четырехнедельном цикле. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, ADC вводят три раза в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления способов, представленных в данном документе, ADC вводят в дни 1, 8 и 15 28-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления ADC способов, для которых в этом абзаце описаны различные дозировки, представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

[00471] В одном конкретном варианте осуществления способов, представленных в данном документе, ADC имеет следующую структуру:

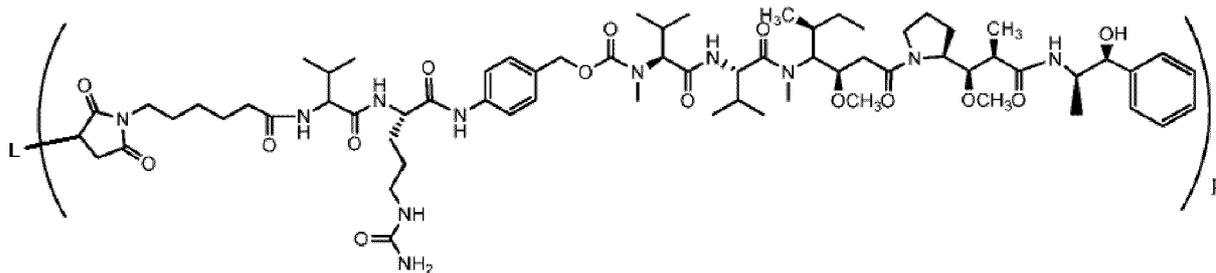


где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и p равно от около 3 до около 4, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO:8, причем ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, при этом дозу вводят путем внутривенной инъекцией или инфузии в течение около 30 минут в дни 1, 8 и 15 каждого четырехнедельного цикла.

[00472] В одном конкретном варианте осуществления способов, представленных в данном документе, ADC имеет следующую структуру:

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и р равно от около 3 до около 4, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO:8, где ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, и где дозу вводят путем IV инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла.

5.8 Методы определения биомаркеров

[00473] В описании предусмотрено, что экспрессию любого из представленных в данном маркеров можно определить различными способами, известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством мРНК, транскрибируемой с маркеров. В одном варианте осуществления экспрессия маркерных генов может определяться количеством или относительным количеством белковых продуктов, кодируемых маркерными генами. В другом варианте осуществления экспрессию маркерных генов можно определить по уровню биологической или химической реакции, индуцированной белковыми продуктами, кодируемыми маркерными генами. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов можно определять по экспрессии одного или более генов, которая коррелирует с экспрессией маркерных генов.

[00474] Как описано выше, уровни или количества генных транскриптов (*например*, мРНК) маркерных генов можно использовать в качестве показателя уровней экспрессии маркерных генов. В данной области техники известно множество различных протоколов ПЦР или количественной ПЦР, в том числе протоколы, приведенные в качестве примеров в данном документе. В некоторых вариантах осуществления различные способы ПЦР или количественной ПЦР применяются или адаптируются для определения уровня мРНК различных маркерных генов. Количественная ПЦР (кПЦР) (также называемая ПЦР в реальном времени) применяется и адаптируется в некоторых вариантах осуществления,

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

[00475] В одном конкретном варианте осуществления кПЦР можно проводить для определения или измерения уровней мРНК маркерных генов следующим образом. Вкратце, определяют средние значения C_t (порог цикла) (или обозначаемые в данном документе взаимозаменяемо как C_q (количественный цикл)) повторных реакций количественной ПЦР для маркерных генов и одного или более генов домашнего хозяйства. Затем средние значения C_t для маркерных генов могут быть нормализованы к значениям C_t генов домашнего хозяйства с использованием следующей примерной формулы: $\text{маркер-ген-}\Delta C_t = (\text{среднее значение } C_t \text{ маркерного гена} - \text{среднее значение } C_t \text{ гена домашнего хозяйства } A)$. Относительный $\text{маркер-ген-}\Delta C_t$ затем можно использовать для определения относительного уровня мРНК маркерного гена, например, с помощью формулы экспрессии мРНК $= 2^{-\Delta C_t}$. Сводную информацию о значениях C_t и C_q см. в руководстве MIQE (Bustin et al., *The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time*

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

PCR Experiments, *Clinical Chemistry* 55:4 (2009)).

[00476] Другие широко используемые методы, известные в данной области, также могут быть использованы для количественного определения РНК-транскриптов маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов, включая нозерн-блоттинг и гибридизацию *in situ* (Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283 (1999)); анализы защиты от РНКазы (Hod, *Biotechniques* 13:852- 854 (1992)); микрочипы (Hoheisel *et al.*, *Nature Reviews Genetics* 7:200-210 (2006); Jaluria *et al.*, *Microbial Cell Factories* 6:4 (2007)) и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (Weis *et al.*, *Trends in Genetics* 8:263-264 (1992)). Гибридизация РНК *in situ* (ISH, англ. *in situ hybridization*) — это метод молекулярной биологии, широко используемый для измерения и локализации специфических последовательностей РНК, например матричных РНК (мРНК), длинных некодирующих РНК (днРНК) и микро РНК (микроРНК) внутри клеток, таких как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) или срезы тканей с сохранением клеточного и тканевого контекста. ISH представляет собой тип гибридизации, при котором используется прямо или косвенно помеченная комплементарная цепь ДНК или РНК, такая как зонд, для связывания и локализации конкретной нуклеиновой кислоты, такой как ДНК или РНК, в образце, в частности, в его части или срезе тканей или клеток (*in situ*). Типы зондов могут представлять собой двухцепочечную ДНК (дцДНК), одноцепочечную ДНК (оцДНК), одноцепочечную комплементарную РНК (оцРНК), информационную РНК (мРНК), микро РНК (микроРНК), рибосомную РНК, митохондриальную РНК и/или синтетические олигонуклеотиды. Термин «флуоресцентная гибридизация *in situ*» или «FISH» (англ. *fluorescent in situ hybridization*) относится к типу ISH, использующему флуоресцентную метку. Термин «хромогенная гибридизация *in situ*» или «CISH» (англ. *chromogenic in situ hybridization*) относится к типу ISH с хромогенной меткой. Методы ISH, FISH и CISH хорошо известны специалистам в данной области (см., например, Stoler, *Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990); *In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzacher and Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000)). Таким образом, ISH РНК обеспечивает пространственно-временную визуализацию, а также количественную оценку экспрессии генов в клетках и тканях. Она имеет широкое применение в исследованиях и диагностике (Hu *et al.*, *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan *et al.*, *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2(2):109-119 (2002)). Флуоресцентная ISH РНК использует флуоресцентные красители и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

флуоресцентные микроскопы для мечения и обнаружения РНК соответственно. Флуоресцентная ISH РНК может обеспечивать мультиплексирование четырех-пяти последовательностей-мишеней.

[00477] Альтернативно, РНК-транскрипты маркерных генов в образце в качестве прокси для экспрессии маркерных генов могут быть определены методами секвенирования. Репрезентативные методы анализа экспрессии генов на основе секвенирования включают серийный анализ экспрессии генов (SAGE, англ. Serial Analysis of Gene Expression) и анализ экспрессии генов с помощью массивно-параллельного сигнатурного секвенирования (MPSS, англ. massively parallel signature sequencing).

[00478] В некоторых вариантах осуществления экспрессия маркерных генов может быть определена по относительному количеству транскриптов РНК (включая, например, мРНК) маркерных генов в пуле общей транскрибированной РНК. Такое относительное количество РНК-транскриптов маркерных генов можно определить с помощью секвенирования нового поколения, которое известно как РНК-секвенирование. В одном примере процедуры РНК-сек из разных источников (кровь, ткань, клетки) очищают, необязательно обогащают (*например*, с помощью олиго(dT) праймеров), превращают в кДНК и фрагментируют. Миллионы или даже миллиарды прочтений коротких последовательностей генерируются из случайно фрагментированной библиотеки кДНК. См. Zhao *et al.* *BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al.* *Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, published in advance April 13, 2020, doi: 10.1261/rna.074922.120, все они включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Уровень экспрессии каждого транскрипта мРНК маркерных генов определяется общим количеством картированных фрагментов при нормализации, которое прямо пропорционально уровню его распространенности. Известно несколько схем нормализации, которые используются для облегчения использования количества транскриптов РНК в качестве параметра для определения экспрессии генов, включая RPKM (количество прочтений на миллион килобаз), FPKM (фрагментов на миллион килобаз) и/или TPM (транскрипты на миллион килобаз). Вкратце, RPKM можно рассчитать следующим образом: подсчитайте общее количество прочтений в выборке и разделите это число на 1 000 000 — коэффициент масштабирования «на миллион»; разделите количество прочтений на коэффициент масштабирования «на миллион», который нормализует глубину секвенирования, давая количество прочтений на миллион (об/мин); и разделите значения RPM на длину гена в килобазах, что дает RPKM. FPKM тесно связан с RPKM, за исключением чтения с заменой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00479] В одном варианте осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью секвенирования РНК, например, с помощью TPM, RPKM и/или FPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью TPM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью RPKM. В некоторых вариантах осуществления экспрессию маркерных генов определяют с помощью FPKM.

[00480] Как описано ранее, экспрессию маркерных генов можно определить в образце, взятом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец крови, образец сыворотки, образец плазмы, жидкость организма (*например*, тканевую жидкость, включая тканевую жидкость рака) или ткань (*например*, раковую ткань или ткань, окружающую рак). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец ткани. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой фракции ткани, выделенные или извлеченные из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой популяцию клеток, выделенных или извлеченных из млекопитающего, в частности человека. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец, полученный в результате биопсии. В определенных вариантах осуществления образцы могут быть получены из различных органов субъекта, включая человека. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов субъекта, страдающего раком. В некоторых вариантах осуществления образцы получают из органов, пораженных

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

раком, у субъекта, страдающего раком. В других вариантах осуществления образцы, например эталонные образцы, получают из нормальных органов пациента или второго субъекта-человека.

[00481] В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, ткань включает ткань мочевого пузыря, мочеочника, молочной железы, легкого, толстой кишки, прямой кишки, яичника, маточной трубы, пищевода, шейки матки, эндометрия матки, кожи, гортани, костного мозга, слюнной железы, почки, простаты, головного мозга, спинного мозга, плаценты, надпочечника, поджелудочной железы, паращитовидной железы, гипофиза, яичка, щитовидной железы, селезенки, гланды, вилочковой железы, сердца, желудка, тонкого кишечника, печени, скелетной мускулатуры, периферического нерва, мезотелия или глаза.

[00482] В дополнительных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, экспрессия различных маркерных генов может быть обнаружена с помощью различных иммуноанализов, известных в данной области, включая иммуногистохимический анализ (ИГХ), анализ иммуноблоттинга, анализ FACS и ELISA.

[00483] Экспрессию различных маркерных генов можно обнаружить с помощью антител к белковым продуктам, кодируемых маркерными генами, в различных анализах ИГХ. Было показано, что окрашивание срезов тканей ИГХ является надежным методом оценки или обнаружения присутствия белков в образце. Методики ИГХ используют антитела для зондирования и визуализации клеточных антигенов *in situ*, как правило, с помощью хромогенных или флуоресцентных методов. Первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, можно использовать для обнаружения экспрессии маркерных генов в анализе ИГХ. В некоторых вариантах осуществления образец ткани контактирует с первичным антителом к конкретной мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитела с мишенью. Как подробно обсуждалось ранее, антитела могут быть обнаружены прямыми метками на самих антителах, например, радиоактивными метками, флуоресцентными метками, гаптевыми метками, такими как биотин, или ферментом, таким как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. Альтернативно, немеченое первичное антитело используют в сочетании с меченым вторичным антителом, содержащим антисыворотку, поликлональную антисыворотку или моноклональное антитело, специфичное к первичному антителу. Протоколы и наборы ИГХ хорошо

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

известны в данной области и имеются в продаже. Автоматизированные системы для подготовки предметных стекол и обработки ИГХ доступны на рынке. Примером такой автоматизированной системы являются Leica BOND Autostainer и Leica Bond Refine Detection.

[00484] В некоторых вариантах осуществления анализ ИГХ проводят с немеченым первичным антителом в сочетании с меченым вторичным антителом в непрямом анализе. Непрямой анализ использует два антитела для обнаружения белковых продуктов, кодируемых маркерными генами в образце ткани. Сначала на ткань (первый слой) наносили неконъюгированное первичное антитело, которое реагирует с целевым антигеном в образце ткани. Затем наносят вторичное антитело, меченное ферментом, которое специфически распознает изотип первичного антитела (второй слой). Вторичное антитело реагирует с первичным антителом с последующим нанесением субстрата-хромогена. Антитело второго слоя может быть помечено ферментом, таким как пероксидаза, который реагирует с хромогеном 3,3'-диаминобензидином (DAB) с образованием коричневого осадка в месте реакции. Этот метод чувствителен и универсален из-за возможного усиления сигнала через систему усиления сигнала.

[00485] В определенных вариантах осуществления для повышения чувствительности обнаружения может использоваться система усиления сигнала. «Система усиления сигнала», используемая в данном документе, означает систему реагентов и способов, которые можно использовать для усиления сигнала при обнаружении связанного первичного или вторичного антитела. Система усиления сигнала повышает чувствительность обнаружения целевого белка, увеличивает обнаруживаемый сигнал и снижает нижнюю границу пределов обнаружения. Существует несколько типов систем усиления сигнала, включая систему мечения ферментов и систему макромечения. Эти системы/подходы не являются взаимоисключающими и могут использоваться в комбинации для достижения аддитивного эффекта.

[00486] Макрометки или система макромаркировки представляют собой наборы меток, насчитывающие от десятков (*например*, фикобилипротеины) до миллионов (*например*, флуоресцентные микросферы), прикрепленных к общему каркасу или включенных в него. Каркас может быть связан с аффинным реагентом, специфичным к мишени, таким как антитело, и таким образом включенные метки совместно связываются с мишенью при связывании. Метки в макрометках могут быть любыми метками, описанными в данном документе, такими как флуорофоры, гаптены, ферменты и/или радиоизотопы. В

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

одном варианте осуществления системы амплификации сигнала использовали вторичное антитело, конъюгированное с полимером с меченой цепью. В полимерной технологии использовалась меченая ферментом HRP инертная «шиповая» молекула декстрана, к которой присоединялись 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50 или более молекул могут присоединяться вторичные антитела, что делает систему еще более чувствительной.

[00487] Система усиления сигнала, основанная на системе мечения ферментов, использует каталитическую активность ферментов, таких как пероксидаза хрена (HRP) или щелочная фосфатаза, для создания высокоплотной маркировки целевого белка или последовательности нуклеиновой кислоты *in situ*. В одном варианте осуществления пирамид можно использовать для усиления сигнала HRP. В такой системе HRP ферментативно превращает меченое производное пирамида в высокореакционноспособные короткоживущие радикалы пирамида. Затем меченые активные пирамидные радикалы ковалентно связываются с остатками (в основном с фенольной частью белковых остатков тирозина) вблизи сайта взаимодействия HRP-антитело-мишень, что приводит к увеличению количества меток в сайте с минимальной диффузионной потерей локализация сигнала. Следовательно, сигнал может быть усилен в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 или 100 раз. Как известно специалисту в данной области техники, метки на пирамиде могут быть любыми метками, описанными в данном документе, включая флуорофоры, ферменты, гаптены, радиоизотопы и/или фотофоры. Другие реакции на основе ферментов также могут быть использованы для усиления сигнала. Например, для щелочной фосфатазы доступно усиление сигнала флуоресценции, меченной ферментом (ELF), при этом щелочная фосфатаза ферментативно расщепляет субстрат со слабой синей флуоресценцией (фосфат ELF 97) и превращает его в ярко-желто-зелено-флуоресцентный осадок, который проявляет необычно большой стоксов сдвиг и отличная фотостабильность. Как система усиления сигнала на основе пирамида, так и усиление сигнала ELF доступны на рынке, например, от ThermoFisher Scientific (Waltham, MA USA 02451).

[00488] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, уровень экспрессии маркерных генов определяют с помощью ИГХ с использованием системы амплификации сигнала. В некоторых вариантах осуществления образец затем контрастно окрашивают для идентификации клеточных и субклеточных элементов.

[00489] В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

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

[00490] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью антител, описанных в данном документе, в анализе проточной цитометрии, включая анализ сортировки клеток, активируемых флуоресценцией (FACS). Подобно ИГХ или иммуноблоттингам, первичные антитела или антисыворотки, такие как поликлональные антисыворотки и моноклональные

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

антитела, которые специфически нацелены на белковые продукты, кодируемые маркерными генами, могут использоваться для обнаружения экспрессии белка в анализе FACS. В некоторых вариантах осуществления клетки окрашивают первичными антителами против конкретного белка-мишени в течение периода времени, достаточного для того, чтобы произошло связывание антитело-антиген, и связанные антитела могут быть обнаружены прямыми метками на первичных антителах, например, флуоресцентными метками или гаптеновыми метками, такими как биотин, на первичных антителах. В других вариантах осуществления немеченое первичное антитело используют в непрямом анализе, как описано выше, в сочетании с флуоресцентно меченым вторичным антителом, специфичным к первичному антителу. FACS обеспечивает метод сортировки или анализа смеси биологических клеток с флуоресцентной меткой, по одной клетке за раз, на основе специфического светорассеяния и флуоресцентных характеристик каждой клетки. Таким образом, проточный цитометр обнаруживает и сообщает об интенсивности меченого флуорохромом антитела, что указывает на уровень экспрессии целевого белка. Следовательно, уровень экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, можно определить с помощью антител против таких белковых продуктов. Нефлуоресцентные цитоплазматические белки также можно наблюдать при окрашивании проницаемых клеток. Методы проведения FACS-окрашивания и анализов хорошо известны специалистам в данной области и описаны в Teresa S. Hawley and Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505).

[00491] В других вариантах осуществления уровни экспрессии белковых продуктов, кодируемых маркерными генами, также можно определить с помощью иммунологических анализов, таких как иммуноферментный анализ (EIA) или ELISA. Как EIA, так и ELISA-анализы известны в данной области, *т.е.* для анализа широкого спектра тканей и образцов, включая кровь, плазму, сыворотку или костный мозг. Доступен широкий спектр форматов анализа ELISA, см., *например*, патенты США № 4016043, 4424279 и 4018653, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. К ним относятся как односайтовые, так и двухсайтовые или «сэндвич»-анализы неконкурентных типов, а также традиционные анализы конкурентного связывания. Эти анализы также включают прямое связывание меченого антитела с белком-мишенью. Сэндвич-анализы - это обычно используемый формат анализа. Существует ряд вариантов метода сэндвич-анализа. Например, в типичном прямом анализе немеченое антитело иммобилизуют на твердой подложке, а тестируемый образец приводят в контакт со связанной молекулой. После

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

подходящего периода инкубации в течение периода времени, достаточного для образования комплекса антитело-антиген, затем добавляют второе антитело, специфичное к антигену, меченное репортерной молекулой, способной давать детектируемый сигнал, и инкубируют в течение времени достаточно для образования другого комплекса антитело-антиген-меченое антитело. Любой непрореагировавший материал смывается, а присутствие антигена определяется по наблюдению за сигналом, производимым репортерной молекулой. Результаты могут быть либо качественными, путем простого наблюдения за видимым сигналом, либо могут быть оценены количественно путем сравнения с контрольным образцом, содержащим известные количества целевого белка.

[00492] В некоторых вариантах осуществления анализов EIA или ELISA фермент конъюгирован со вторым антителом. В других вариантах осуществления вместо меченого ферментом вторичного антитела можно использовать флуоресцентно меченные вторичные антитела для получения обнаруживаемого сигнала в формате анализа ELISA. При активации путем освещения излучением определенной длины волны антитело, меченное флуорохромом, поглощает световую энергию, вызывая состояние возбудимости в молекуле с последующим испусканием света характерного цвета, визуально обнаруживаемого с помощью светового микроскопа. Как и в EIA и ELISA, флуоресцентно меченое антитело связывается с первым комплексом антитело-белок-мишень. После смывания несвязанного реагента оставшийся третичный комплекс подвергают воздействию света соответствующей длины волны; наблюдаемая флуоресценция указывает на присутствие интересующего белка-мишени. Методы иммунофлуоресценции и EIA очень хорошо известны в данной области техники и раскрыты в данном документе.

[00493] Для иммунологических анализов, описанных в данном документе, можно использовать любой из ряда ферментов или неферментных меток при условии, что ферментативная активность или неферментная метка, соответственно, могут быть обнаружены. Таким образом, фермент производит обнаруживаемый сигнал, который можно использовать для обнаружения целевого белка. Особенно полезными детектируемыми сигналами являются хромогенные или флуорогенные сигналы. Соответственно, особенно полезные ферменты для использования в качестве метки включают ферменты, для которых доступен хромогенный или флуорогенный субстрат. Такие хромогенные или флуорогенные субстраты могут быть преобразованы ферментативной реакцией в легко обнаруживаемый хромогенный или флуоресцентный продукт, который можно легко обнаружить и/или количественно определить с помощью

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

микроскопии или спектроскопии. Такие ферменты хорошо известны специалистам в данной области, включая пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу, глюкозооксидазу и т.п., но не ограничиваясь ими (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Другие ферменты, которые имеют хорошо известные хромогенные или флуорогенные субстраты, включают различные пептидазы, в которых хромогенные или флуорогенные пептидные субстраты могут использоваться для обнаружения реакций протеолитического расщепления. Использование хромогенных и флуорогенных субстратов также хорошо известно в бактериальной диагностике, включая, помимо прочего, использование α - и β -галактозидазы, β -глюкуронидазы, 6-фосфо- β -D-галактозиды 6-фосфогалактогидролазы, β -глюкозидазы, α -глюкозидазы, амилазы, нейраминидазы, эстеразы, липазы и им подобных (Manafi et al., *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991)), и такие ферменты с известными хромогенными или флуорогенными субстратами можно легко адаптировать для использования в способах по данному изобретению.

[00494] Различные хромогенные или флуорогенные субстраты для получения детектируемых сигналов хорошо известны специалистам в данной области и коммерчески доступны. Примеры субстратов, которые можно использовать для получения детектируемого сигнала, включают, помимо прочего, 3,3'-диаминобензидин (DAB), 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ), хлоронафтол (4-CN) (4-хлор-1-нафтол), 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоная кислота) (ABTS), дигидрохлорид о-фенилендиамина (OPD) и 3-амино-9-этилкарбазол (AEC) для пероксидазы хрена; 5-бром-4-хлор-3-индолил-1-фосфат (BCIP), нитросиний тетразолий (NBT), Fast Red (Fast Red TR/AS-MX) и п-нитрофенилфосфат (PNPP) для щелочной фосфатазы; 1-метил-3-индолил- β -D-галактопиранозид и 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β -D-галактопиранозид для β -галактозидазы; 2-метокси-4-(2-нитровинил)фенил β -D-глюкопиранозид для β -глюкозидазы и им подобные. Примеры флуорогенных субстратов включают, но не ограничиваются ими, 4-(трифторметил)умбеллиферилфосфат для щелочной фосфатазы; 4-метилумбеллиферилфосфат бис (2-амино-2-метил-1,3-пропандиол), 4-метилумбеллиферилфосфат бис (циклогексиламмоний) и 4-метилумбеллиферилфосфат для фосфатаз; QuantaBluTM и QuantaRedTM для пероксидазы хрена; 4-метилумбеллиферил- β -D-галактопиранозид, флуоресцеин ди(β -D-галактопиранозид) и нафтофлуоресцеин ди(β -D-галактопиранозид) для β -галактозидазы; 3-ацетилумбеллиферил- β -D-глюкопиранозид и 4-метилумбеллиферил- β -D-глюкопиранозид для β -глюкозидазы; и 4-метилумбеллиферил- α -D-галактопиранозид для α -галактозидазы. Примеры ферментов и субстратов для получения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

детектируемого сигнала также описаны, например, в публикации США 2012/0100540. Различные поддающиеся обнаружению ферментные субстраты, включая хромогенные или флуорогенные субстраты, хорошо известны и коммерчески доступны (Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare). Как правило, субстраты превращаются в продукты, образующие осадки, которые откладываются в месте расположения нуклеиновой кислоты-мишени. Другие типичные субстраты включают, но не ограничиваются ими, HRP-Green (42 Life Science), Betazoid DAB, Cardassian DAB, Romulin AEC, Bajoran Purple, Vina Green, Deep Space Black™, Warp Red™, Vulcan Fast Red и Ferangi Blue от Biocare (Concord CA; biocare.net/products/detection/chromogens).

[00495] В некоторых вариантах осуществления иммунологических анализов обнаруживаемая метка может быть непосредственно связана либо с первичным антителом, либо со вторичным антителом, которое обнаруживает немеченое первичное антитело. Примеры обнаруживаемых меток хорошо известны специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, хромогенные или флуоресцентные метки (см. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996)). Примеры флуорофоров, полезных в качестве меток, включают, но не ограничиваются ими, производные родамина, например, тетраметилродамин, родамин В, родамин 6G, сульфородамин В, тexasский красный (сульфородамин 101), родамин 110 и их производные, такие как тетраметилродамин-5-(или 6), лиссамин, родамин В и т.п.; 7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол (НБД); флуоресцеин и его производные; нафталины, такие как дансил (5-диметиламинонафталин-1-сульфонил); производные кумарина, такие как 7-амино-4-метилкумарин-3-уксусная кислота (AMCA), 7-диэтиламино-3-[(4'-йодоацетил)амино]фенил]-4-метилкумарин (DCIA), красители Alexa fluor (молекулярные зонды) и т.п.; 4,4-дифтор-4-бора-3а, 4а-диаза-*s*-индацен (BODIPY™) и его производные (Molecular Probes; Eugene Oreg.); пирены и сульфированные пирены, такие как Cascade Blue™ и его производные, включая 8-метоксипирен-1,3,6-трисульфоновую кислоту и т.п.; производные пиридилксазола и производные дапоксила (Molecular Probes); Люцифер желтый (3,6-дисульфонат-4-аминонафталимид) и его производные; флуоресцентные красители CyDye™ (Amersham/GE Healthcare Life Sciences; Piscataway NJ) и им подобные. Примеры хромофоров включают, но не ограничиваются ими, фенолфталеин, малахитовый зеленый, нитроароматические соединения, такие как нитрофенил, диазокрасители, дабсил (4-диметиламиноазобензол-4'-сульфонил) и т.п.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00496] Способы, хорошо известные специалистам в данной области, такие как микроскопия или спектроскопия, могут быть использованы для визуализации хромогенных или флуоресцентных обнаруживаемых сигналов, связанных со связанными первичными или вторичными антителами.

[00497] Способы, представленные в данном разделе (раздел 5.8), могут быть использованы с различными моделями рака, известными в данной области техники. В одном варианте осуществления применяют модели рака ксенотрансплантата мыши. Вкратце, клетки T-24 и UM-UC-3 приобретают в АТСС и культивируют в рекомендуемых условиях среды. Клетки hNectin-4 T-24 (нектин-4 человека) и клетки UM-UC-3 Nectin-4 получают путем трансдукции родительских клеток лентивирусом, содержащим человеческий нектин-4, с использованием конструкции pRCDCMEP-CMV-hNectin-4 EF1-Rigo и отбирали с использованием пурамицина. Клетки T-24 Nectin-4 (клон 1A9) имплантируют голым мышам и пассируют через троакар, что позволяет достичь объема опухоли примерно 200 мм³, а затем обрабатывали однократной внутрибрюшинной дозой (в/б) энфортумаб ведотина (3 мг/кг) или не связывающего ADC (3 мг/кг) с 7 животными на группу лечения. Последующие исследования ICD с использованием этой модели включали сбор опухолей через 5 дней после лечения для дальнейшего анализа с помощью секвенирования РНК, проточной цитометрии, иммуногистохимии (ИГХ) и Luminex. Опухоли фиксируют в формалине и готовили в виде блоков ткани FFPE. Вырезают блоки размером 4 мкм и проводили иммуногистохимию с использованием F4/80, CD11c. Срезы иммуногистохимически окрашенных предметных стекол сканируют с помощью цифрового сканера целых предметных стекол Leica AT2, а изображения анализировали с помощью программного обеспечения Visiopharm с использованием специально разработанных алгоритмов для окрашивания нектина 4 - CD11c и F4/80. Алгоритмы были оптимизированы на основе интенсивности окрашивания и фонового окрашивания. Процент положительного окрашивания рассчитывают для нектина 4, а число положительных клеток на мм² рассчитывали для F480 и CD11c.

[00498] Срезы опухоли лизируют в буфере для лизиса клеток 2 (R&D Systems®, № по каталогу 895347). Цитокины и хемокины из образцов опухоли измеряют с использованием панели магнитных шариков мышиных цитокинов/хемокинов MILLIPLEX MAP (Millipore) и считывали в системе LUMINEX MAGPIX.

[00499] Для анализа секвенирования РНК РНК из быстрозамороженных опухолей выделяют с использованием набора для очистки РНК TRIZOL Plus (Life Technologies) в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

соответствии с протоколом производителя с получением РНК высокого качества (среднее число целостности РНК > 8). Метод отбора РНК заключается в использовании отбора Poly(A) и набора для подготовки библиотеки мРНК от Illumina и считывания на Hi-Seq 2 x 150 п.н., одиночный индекс (Illumina). Прочтения последовательности были сопоставляют с транскриптомом человека и мыши, и определяют общее количество прочтений на миллион.

[00500] Изобретения обычно представлено с использованием утверждений для описания многочисленных вариантов осуществления. Изобретение также явным образом включает варианты осуществления, в которых исключен конкретный объект, полностью или частично, такой как вещества или материалы, этапы и условия способа, протоколы, процедуры, методы оценки или анализа. Таким образом, даже несмотря на то, что изобретение, как правило, не выражено в настоящем описании в тех терминах, которые изобретение не включает, аспекты, которые явно не включены в изобретение, тем не менее раскрыты в данном документе.

[00501] В данном документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения, включая наилучший способ осуществления изобретения, известный изобретателям. После прочтения вышеприведенного описания для специалистов, работающих в данной области техники, могут стать очевидными вариации раскрытых вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области смогут использовать такие вариации по мере необходимости. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть осуществлено иначе, чем конкретно описано в данном документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта, указанного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любое сочетание вышеописанных элементов во всех их возможных вариациях охватывается изобретением, если иное не указано в данном документе или иным образом явно не противоречит контексту.

[00502] Все публикации, патентные заявки, инвентарные номера и другие ссылки, цитируемые в этом описании, полностью включены в данное описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

[00503] Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее понятно, что можно осуществлять различные модификации, не выходя за рамки сути и объема изобретения.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

6. Примеры

[00504] Нижеследующее представляет собой описание различных методов и материалов, использованных в исследованиях, и представлено для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как осуществить и использовать данное изобретение, и не предназначено для того, чтобы ограничить объем того, что изобретатели считают своим изобретением, а также они не предназначены для представления того, что эксперименты, описанные ниже, были проведены и являются всеми экспериментами, которые могут быть выполнены. Следует понимать, что примерные описания, написанные в настоящем времени, не обязательно выполнялись, а скорее описания могут выполняться для генерирования данных и т.п., связанных с принципами настоящего изобретения. Были приняты меры для сохранения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, значений температуры и *т. д.*), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

6.1 Пример 1. Исследование фазы 1b/2 неoadьювантной монотерапии энфортумабом ведотином (ASG-22CE) с последующей радикальной цистэктомией и диссекцией тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) для лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком уротелия (MIBC), не соответствующих критериям лечения цисплатином. (Когорта H)

6.1.1 Препарат, используемый в клиническом исследовании

[00505] Энфортумаб ведотин представляет собой нацеленное на нектин-4 моноклональное антитело (AGS-22C3), ковалентно связанное с агентом, разрушающим микротрубочки, монометилауристатином E (MMAE). Энфортумаб ведотин состоит из трех функциональных субъединиц:

- полностью человеческое антитело IgG1K (AGS-22C3);
- агент, разрушающий микротрубочки MMAE;
- расщепляемый протеазой линкер малеимидокапроил-валин-цитруллин (vc), который ковалентно связывает MMAE с AGS-22C3.

[00506] Энфортумаб ведотин связывается с V-доменом нектина-4 (Challita-Eid *et al.*, Cancer Res (2016); 76(10): 3003-13.). В предполагаемом механизме действия препарат связывается с белком нектин-4 на поверхности клетки и интернализуется, вызывая протеолитическое расщепление линкера vc и внутриклеточное высвобождение MMAE. Свободный MMAE впоследствии нарушает полимеризацию тубулина и приводит к остановке митоза.

6.1.2 Сущность исследования

6.1.2.1 *Краткое изложение*

(i) **Название исследуемого лекарственного средства**

[00507] Энфортумаб ведотин (ASG-22CE)

(ii) **Фаза разработки**

[00508] Фаза 1b/2

(iii) **Название исследования**

[00509] Исследование фазы 1b/2 неoadъювантной терапии энфортумабом ведотином (ASG-22CE) в качестве монотерапии с последующей радикальной цистэктомией и диссекцией тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) для лечения пациентов, не соответствующих критериям лечения цисплатином, с мышечно-инвазивным раком уротелия (MIUC).

(iv) **Цель(и) исследования**

[00510] Первичные

- Оценить противоопухолевую активность неoadъювантной монотерапии энфортумабом ведотином, измеренную по частоте патологического полного ответа (pCR), определяемого как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани при радикальной цистэктомии (RC) и диссекции тазовых лимфатических узлов (PLND) с помощью центрального патологоанатомического исследования.

[00511] Вторичные

- Оценить бессобытийную выживаемость (EFS) при введении исследуемого средства терапии исследователем
- Оценить частоту патологического снижения стадии (pDS), определяемую как пациенты с опухолями <pT2 (включая pT0, pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования
- Оценить бессобытийную выживаемость (DFS) исследователем
- оценить общую выживаемость (OS)
- Оценить безопасность и переносимость монотерапии энфортумабом ведотином
- Оценить процент запланированных RC+PLND, отложенных вследствие связанных с лечением нежелательных явлений (AE)

[00512] Дополнительные

- Оценить уровни экспрессии нектин-4 и PD-L1
- Оценить биомаркеры биологической активности и резистентности к болезням, а

также их потенциальные связи с показателями клинических исходов

- Оценить РК и заболеваемость АТА
- Оценить сообщенный пациентом опыт и сообщенную пациентом переносимость лечения

(v) **Популяция для исследования**

[00513] Соответствующие критериям пациенты включают пациентов в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC) (преобладающий уротелиальный тип [т. е. $>50\%$]) с общим статусом ECOG, равным 0, 1 или 2, которые считаются подходящими и соглашаются пройти курс лечения RC+PLND.

[00514] Соответствующие критериям пациенты должны иметь клиническую стадию cT2 T4aN0M0 на основе исследования патологии и визуализации. Пациентам требуется визуализация с использованием компьютерной томографии (КТ) с внутривенным (IV) контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой брюшной полости и таза при скрининге.

[00515] Визуализация (как описано в предыдущем предложении) должна быть выполнена за ≤ 28 дней до включения в исследование [American Joint Commission on Cancer, sixth edition]. Образцы опухоли с соответствующим отчетом о патологии из диагностической трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря (TURBT) должны быть доступны до включения в исследование и определены как достаточные для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Пациенты должны иметь адекватные гематологические и функциональные тесты органов.

[00516] На момент включения в исследование пациенты, соответствующие критериям, должны не соответствовать критериям лечения химиотерапией на основе цисплатина по меньшей мере по 1 из следующих критериев: GFR < 60 мл/мин., но ≥ 30 мл/мин., общий статус по шкале ECOG, составляющий 2, потеря слуха по шкале NCI CTCv4 версии 4.03 ≥ 2 или сердечная недостаточность класса III по NYHA. Пациенты не должны получать предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию или лучевую терапию MIBC. Пациенты могли получать предшествующую внутривезикулярную бациллу Кальмета-Герена (BCG) или внутривезикулярную химиотерапию немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC).

(vi) **Количество запланированных пациентов**

[00517] В данное исследование включено приблизительно 20 пациентов.

(vii) **Дизайн исследования**

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00518] Данное исследование предназначено для оценки безопасности и противоопухолевой активности энфортумаба ведотина в качестве монотерапии для лечения пациентов с MIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином, в неoadъювантных и периоперационных условиях. Дизайн исследования изображен на **фиг. 2**.

[00519] Лечение монотерапией энфортумабом ведотином оценивают у пациентов с MIBC. В данное исследование включено приблизительно 20 пациентов с cT2-T4aN0M0 MIBC. Все пациенты получали неoadъювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг), вводимым в виде IV инфузии в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND.

[00520] Безопасность контролируется SMC на постоянной основе. Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) для энфортумаба ведотина ниже дозы 1,25 мг/кг будут разрешены, если это рекомендовано SMC и после одобрения спонсором исследования.

[00521] Все пациенты должны иметь трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря (TURBT) в течение 90 дней до первой дозы лечения, а ткань из диагностической TURBT должна быть подтверждена как доступная до включения в исследование и считаться достаточной для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Все пациенты проходят исходную оценку после TURBT рентгенографического скрининга с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза для клинического стадирования.

[00522] После неoadъювантной терапии рестадирование проводят с использованием тех же рентгенологических методов за ≤ 4 недель до RC+PLND, чтобы исключить прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство. Хирургическое вмешательство состоит из RC+PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями Американской урологической ассоциации (AUA)/Американского общества клинической онкологии (ASCO)/Американского общества радиационной онкологии (ASTRO)/Общества урологической онкологии (SUO) (Chang 2017). RC+PLND с лечебным намерением должно произойти между неделями 4 и 12 после последней дозы неoadъювантной терапии.

[00523] Любой пациент, отказывающийся от RC+PLND, наблюдался с оценкой заболевания в соответствии с графиком мероприятий.

[00524] pCR является первичной конечной точкой и определяется как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC+ PLND. pCR оценивают с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

помощью центрального патологоанатомического исследования после RC+PLND с лечебной целью. Рестадирование после RC выполняют с использованием тех же рентгенологических методов при первом последующем сканировании для оценки заболевания (через 12 недель после RC+PLND). В течение первых 2 лет исследования последующее наблюдение проводят каждые 12 недель (± 14 дней) от RC+PLND до прогрессирования/рецидива заболевания, закрытия исследования смерти пациента или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Через 2 года после начала исследования частота визитов, включая оценки ответа, снижается до каждые 24 недель (± 14 дней). Визуализация опухоли также должна выполняться при подозрении на прогрессирование заболевания.

[00525] Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключающее хирургическое вмешательство с целью лечения, отмеченное до RC+PLND, непрохождение RC+PLND у пациентов с остаточным мышечным инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием, макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND, местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный рентгенографически и/или подтвержденный биопсией (местное патологоанатомическое исследование), или смерть от любой причины, считаются явлениями EFS. Пациенты, у которых обнаружены явления EFS, но они все еще живы, должны перейти к долгосрочному последующему наблюдению.

[00526] После RC+PLND пациентов с признаками остаточного заболевания и/или патологически положительного заболевания узлов лечат в соответствии с местными рекомендациями или стандартом лечения (SOC). Для пациентов, у которых отсутствуют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение после RC + PNLND, визуализация продолжается в соответствии с определенным протоколом графиком до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00527] Во время долгосрочного последующего наблюдения с пациентами связываются каждые 24 недели (± 14 дней) для получения информации о выживаемости и последующей противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00528] Результаты любой дополнительной исследовательской визуализации (например, урограммы) должны быть представлены в электронных CRF (eCRF).

(viii)

Исследуемый препарат, доза и способ применения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00529] Энфортумаб ведотин вводят в виде IV инфузии в дозе 1,25 мг/кг в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND.

[00530] При отсутствии инфузионных реакций (IRR) скорость инфузии для всех пациентов должна быть рассчитана таким образом, чтобы период инфузии составлял приблизительно 30 минут. Энфортумаб ведотин нельзя вводить в виде в/в толчков или болюсов. Энфортумаб ведотин не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Между дозами энфортумаба ведотина должно пройти не менее 1 недели (7 дней).

[00531] Дозы энфортумаба ведотина рассчитывают на основе фактической массы тела пациента на исходном уровне. Дозы следует пересчитывать, когда масса тела пациента изменяется на $\geq 10\%$ от исходного уровня или предыдущего цикла, или когда выполняются критерии коррекции дозы. Используют фактическую массу тела, за исключением пациентов с массой тела >100 кг; в таких случаях доза будет рассчитываться на основе массы тела 100 кг. Максимальная доза, разрешенная в этом исследовании, составляет 125 мг.

[00532] В таблице 6 показаны уровни понижающей дозы энфортумаба ведотина при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря.

Уровень дозы	Доза энфортумаба ведотина (мг/кг)
1	1,25
-1	1
-2	0,75

(ix) **Продолжительность лечения**

[00533] Пациенты получают 3 цикла монотерапии энфортумабом ведотином с последующим RC+PLND. Хирургическое вмешательство состоит из RC + двустороннего PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO.

[00534] Исследование завершается через 5 лет после включения последнего пациента или когда ни один пациент не остается под долгосрочным последующим наблюдением, в зависимости от того, что произойдет раньше. Кроме того, спонсор может прекратить исследование в любое время.

(x) **Оценка эффективности**

[00535] Первоначальное стадирование определяется в основном по патологическим данным диагностического TURBT и проверяется местной лабораторией, дополненной

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

стадирующей визуализацией из рентгенографических исследований в соответствии с RECIST версии 1.1. Пациентам требуется визуализация с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза при скрининге (за ≤ 28 дней до включения в исследование) для клинического стадирования. Пациенты должны получать один и тот же метод визуализации на протяжении всего исследования для оценки ответа.

[00536] Образцы опухолевой ткани, взятые из диагностической TURBT пациента в течение 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, отправляются для центрального патологоанатомического исследования. Образцы тканей из RC+PLND также будут отправлены для центрального патологоанатомического исследования для оценки патологического ответа. Опухолевый ответ оценивают после RC+PLND с лечебным намерением с помощью центрального патологоанатомического исследования. Информация о патологическом стадировании включает классификацию TNM, гистологию, количество лимфатических узлов и хирургические края.

[00537] Пациентов также наблюдают в отношении рецидива заболевания с использованием серийной визуализации, как указано в подразделе «Дизайн исследования» краткого обзора. Рецидив заболевания определяют рентгенологически подтвержденным прогрессированием заболевания в соответствии с RECIST версии 1.1 (оценка исследователя). Необязательные биопсии опухоли во время прогрессирования заболевания, если таковые имеются, также можно использовать для документирования прогрессирования заболевания.

[00538] Зафиксирована задержка запланированного RC+PLND с целью лечения (определяют как >12 недель после последней дозы исследуемого средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

(xi) **Фармакокинетические оценки и оценки АТА**

[00539] Образцы крови для РК и АТА собирают на протяжении всего исследования в определенные временные точки. Валидированные или квалифицированные анализы используют для измерения концентраций ADC энфортумаба ведотина, общего уровня антител (ТАb) и ММАЕ в сыворотке крови или плазме крови. Образцы для РК собирают и архивируют для возможного анализа уровней сопутствующего лекарственного средства или других соединений, связанных с энфортумабом ведотином, таких как циркулирующие метаболиты ММАЕ.

(xii) **Оценка биомаркеров**

[00540] Периферическую кровь, мочу и биоптаты опухоли собирают во временные точки, указанные в протоколе. Исследовательские, предиктивные и прогностические биомаркеры, ассоциированные с наблюдениями за ответом, резистентностью или безопасностью, контролируют до и во время лечения в рамках исследования. Образцы опухоли, полученные при RC+PLND, используют для характеристики клинических механизмов действия и резистентности.

[00541] Для выявления новых биомаркеров требуется опухолевая ткань из диагностических образцов TURBT и RC+PLND (тонкоигольная аспирация не подходит). Если в рамках SOC проводятся дополнительные биопсии после лечения, образцы также можно использовать для дополнительной идентификации биомаркеров ответа и механизма действия и резистентности к лечению.

[00542] Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения измерение экспрессии генов (GE) и мутационной нагрузки, характеристику микроокружения опухоли (TME) и подтипа опухоли, а также эффекты лекарственного средства. Анализы могут включать без ограничения иммуногистохимию (ИГХ) нектин-4 и PD-L1 и секвенирование следующего поколения (NGS) РНК и ДНК. Оценка биомаркеров в образцах крови может включать без ограничения измерение исходных и лекарственно-индуцированных изменений в субпопуляциях циркулирующих клеток крови, иммунологические анализы и циркулирующие маркеры заболеваний. Анализы крови и мочи могут включать без ограничения циркулирующую опухолевую ДНК, протеомные методики, такие как иммуноферментный анализ (ELISA), иммунологические анализы в качестве маркера ответа опухоли или резистентности к терапии, и маркеры иммунной функции, включая большое количество подмножеств иммунных клеток и цитокинов.

[00543] Другую ткань (например, кожу) из необязательных представлений образцов ткани можно анализировать в отношении биомаркеров, включая уровни в ткани лекарственного средства и лекарственных средств, нуклеиновых кислот и белка, чтобы исследовать возможные ассоциации с механизмами резистентности или чувствительности к лечению, а также динамические изменения, ассоциированными со средствами лечения. Способы анализа включают ИГХ, NGS ДНК и РНК, секвенирование бета-цепи Т-клеточного рецептора, полимеразную цепную реакцию, проточную цитометрию и иммуноанализы.

(xiii)

Оценки безопасности

[00544] Оценка безопасности основана на информации, собранной в процессе надзора за

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

безопасностью, и будет включать данные о зарегистрированных АЕ, включая серьезные нежелательные явления (SAE), сопутствующие лекарственные препараты, результаты физикального обследования, мониторинг сердечной деятельности и лабораторные анализы. Безопасность контролируют в ходе исследования SMC.

(xiv) **Статистические методы**

(a) Анализ для ключевой конечной точки безопасности

[00545] В анализе безопасности оценивают тип, частоту, тяжесть, серьезность и связанность АЕ, а также тип, частоту и тяжесть лабораторных отклонений. Обобщают частоту, продолжительность и разрешение АЕ, представляющих особый интерес (AESI).

(b) Анализ ключевой конечной точки эффективности

[00546] Наблюдаемая частота полного патоморфологического ответа (pCRR) и 95% CI будут предоставлены с использованием методологии Клоппера-Пирсона по когортам.

(c) Размер выборки

[00547] В исследование может быть включено приблизительно 20 пациентов.

[00548] Размер выборки не основан на расчетах мощности для проверки формальной гипотезы, а выбран на основе точности оценки pCRR, характеризуемой 95% CI.

[00549] Для иллюстрации нижеприведенная таблица 7 представляет собой обобщение 2-сторонних 95% CI, при условии, что pCRR составляет 30% или 40%, и для размера выборки из 20 пациентов.

Таблица 7

pCRR	95% точный CI (n=20)	95% точный CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

6.1.3 Цели

[00550] Первичная цель

[00551] Основной целью является оценка противоопухолевой активности неoadъювантной и периоперационной монотерапии энфортумабом ведотином или неoadъювантной терапии энфортумабом ведотином, измеренной по частоте pCR, определяемой как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC и PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования.

[00552] Вторичные цели включают:

- Оценить EFS при введении исследуемого средства терапии исследователем,
- Оценить частоту pDS, определяемой как пациенты с опухолями <pT2 (включая pT0,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования,

- Оценить DFS исследователем,
- Оценить OS,
- Оценить безопасность и переносимость монотерапии энфортумабом ведотином, и
- Оценить процент запланированных RC+PLND, отложенных вследствие связанных с лечением АЕ.

[00553] Дополнительные цели включают:

- Оценить уровни экспрессии нектин-4 и PD-L1,
- Оценить биомаркеры биологической активности и резистентности к болезням, а также их потенциальные связи с показателями клинических исходов,
- Оценить РК и заболеваемость АТА, и
- Оценить сообщенный пациентом опыт и сообщенную пациентом переносимость лечения.

[00554] Конечные точки

[00555] Первичный критерий оценки

[00556] Первичной конечной точкой эффективности этого исследования является частота pCR на основе центрального патологоанатомического исследования.

[00557] Вторичные конечные точки

- EFS по оценке исследователя,
- частота pDS на основе центрального патологоанатомического исследования
- DFS по оценке исследователя,
- OS,
- Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь АЕ,
- Тип, частота и тяжесть лабораторных отклонений, и
- Процент запланированного RC+PLND с задержкой (>12 недель после последней дозы средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

[00558] Дополнительные конечные точки

- Исследовательские биомаркеры клинической активности, включая связь статуса экспрессии нектин-4 с ответом
- Выбранные РК параметры энфортумаба ведотина, ММАЕ и ТАб в плазме крови или сыворотке крови
- Частота АТА при применении энфортумаба ведотина

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

- Опыт пациентов, оцененный в ходе интервью при выходе из исследования

6.1.4 План исследования

6.1.4.1 *Краткое изложение дизайна исследования*

[00559] Данное исследование предназначено для оценки безопасности и противоопухолевой активности энфортумаба ведотина в качестве монотерапии для лечения пациентов с МIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином, в неoadъювантных и периоперационных условиях.

[00560] Лечение монотерапией энфортумабом ведотином оценивают у пациентов с МIBC. В исследование включено приблизительно 20 пациентов с cT2-T4aN0M0 МIBC. Все пациенты получали неoadъювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг), вводимым в виде IV инфузии в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND.

[00561] Безопасность контролируется SMC на постоянной основе. Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) энфортумаба ведотина ниже дозы 1,25 мг/кг допускаются, если они рекомендованы SMC и одобрены спонсором исследования. Уровни понижающей дозы энфортумаба ведотина при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря проиллюстрированы в таблице 8 ниже.

Таблица 8.

Уровень дозы	Доза энфортумаба ведотина (мг/кг)
1	1,25
-1	1
-2	0,75

[00562] Все пациенты должны пройти TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения, и ткань из диагностического TURBT должна быть подтверждена до включения в исследование и считаться достаточной для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Все пациенты проходят исходную оценку после TURBT рентгенографического скрининга с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза для клинического стадирования. КТ-урограмма или МРТ являются приемлемыми методами визуализации для удовлетворения требований к сканированию брюшной полости и таза для пациентов с МIBC, указанных в протоколе.

[00563] После неoadъювантной терапии рестадирование проводят с использованием тех же рентгенологических методов за ≤ 4 недель до RC+PLND, чтобы исключить

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство. Хирургическое вмешательство состоит из RC+PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO (Chang 2017). RC+PLND с лечебным намерением должно произойти между неделями 4 и 12 после последней дозы неoadьювантной терапии.

[00564] Любой пациент, отказывающийся от RC+PLND, наблюдался с оценкой заболевания в соответствии с графиком оценок.

[00565] pCR является первичной конечной точкой и определяется как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC+ PLND. pCR оценивают с помощью центрального патологоанатомического исследования после RC+PLND с лечебной целью. Рестадирирование после RC выполняют с использованием тех же рентгенологических методов при первом последующем сканировании для оценки заболевания (через 12 недель после RC+PLND). В течение первых 2 лет исследования последующее наблюдение проводят каждые 12 недель (± 14 дней) от RC+PLND до прогрессирования/рецидива заболевания, закрытия исследования смерти пациента или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Через 2 года после начала исследования частота визитов, включая оценки ответа, снижается до каждые 24 недель (± 14 дней). Визуализация опухоли также должна выполняться при подозрении на прогрессирование заболевания.

[00566] Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключаящее хирургическое вмешательство с целью лечения, отмеченное до RC+PLND, непрохождение RC+PLND у пациентов с остаточным мышечным инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием, макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND, местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный рентгенографически и/или подтвержденный биопсией (местное патологоанатомическое исследование), или смерть от любой причины, будут считаться явлениями EFS. Пациенты, у которых обнаружены явления EFS, но они все еще живы, переходят к долгосрочному последующему наблюдению.

[00567] После RC+PLND пациентов с признаками остаточного заболевания и/или патологически положительного заболевания узлов лечат в соответствии с местными рекомендациями или стандартом лечения (SOC). Для пациентов, у которых отсутствуют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение после RC + PNLND, визуализация продолжается в соответствии с определенным протоколом графиком до

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00568] Во время долгосрочного последующего наблюдения с пациентами связываются каждые 24 недели (± 14 дней) для получения информации о выживаемости и последующей противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00569] Результаты любой дополнительной исследовательской визуализации (например, урограммы) должны быть представлены в электронных CRF (eCRF).

6.1.4.2 *Обсуждение и обоснование дизайна исследования*

[00570] В данном исследовании представлены данные по безопасности и эффективности монотерапии энфортумабом и ведотином в условиях неoadьювантной терапии MIBC. Для этих пациентов определяли уровень дозы энфортумаба ведотина 1,25 мг/кг IV в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла. Снижение дозы возможно, если это рекомендовано SMC и согласовано со спонсором.

[00571] SMC контролирует безопасность на протяжении всего исследования. Конечные точки безопасности являются подходящими для оценки безопасности схем лечения. Ключевой конечной точкой эффективности этого компонента исследования (частота pCR на основе центрального исследования) является прямое измерение противоопухолевой активности. Это дополняется визуализацией с контрастным усилением на исходном уровне, до-RC, а также на стадиях адьюванта и после-RC. Для дополнительной оценки значимости частоты pCR в этом исследовании EFS, DFS и OS оценивают как вторичные конечные точки.

(i) *Методика распределения пациентов по группам лечения*

[00572] Данное исследование включает пациентов последовательно.

(ii) *Открытость исследования*

[00573] Это открытое исследование с одной группой.

6.1.5 **Популяция для исследования**

6.1.5.1 *Критерии включения*

[00574] Пациенты должны иметь гистологически подтвержденный MIBC с преобладающей $>50\%$ гистологией уротелия (ранее известной как переходно-клеточная карцинома).

- Клиническая стадия cT2-T4aN0M0, определенная TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

брюшной полости и таза за ≤ 28 дней после включения в исследование.

- Смешанные типы клеток приемлемы при условии преобладания рака уротелия: $>50\%$.
- Пациенты с плазмоцитоидными и/или нейроэндокринными опухолями не соответствуют критериям включения в исследование независимо от процентного содержания компонентов.
- Опухоли уротелия, не происходящие из мочевого пузыря (например, опухоли верхних отделов тракта, опухоли уретры), не соответствуют критериям включения в исследование.
- Лимфатические узлы <10 мм по короткой оси считаются нормальными.

[00575] Пациенты не должны принимать цисплатин. Пациенты будут считаться не соответствующими критериям лечения цисплатином, если они соответствуют по меньшей мере 1 из следующих критериев:

- GFR <60 мл/мин., но ≥ 30 мл/мин. (измеряется по формуле Кокрофта-Голта, MDRD или 24-часовому сбору мочи).
- Общий статус по шкале ECOG, составляющий 2.
- Потеря слуха NCI CTCAE версии 4.03 ≥ 2 степени.
- Сердечная недостаточность класса III по NYHA.
- Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, не должны получать предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию или лучевую терапию MIBC. Пациенты могли получать предшествующую внутривезикулярную бациллу Кальмета-Герена (BCG) внутривезикулярную химиотерапию NMIBC.

[00576] Минимальный возраст, составляющий 18 лет.

[00577] Общий статус по шкале ECOG, равный 0, 1 или 2.

[00578] Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев по оценке исследователя.

[00579] Образцы опухоли с соответствующим патологоанатомическим отчетом от диагностического TURBT, выполненного за 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, должны быть доступны до включения в исследование и определены как достаточные для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Примечание. Представленная биопсия на основе TURBT должна содержать мышцу-сжиматель для подтверждения стадии заболевания.

[00580] Пациенты должны быть признаны соответствующими критериям RC+PLND их урологом и/или онкологом и согласиться пройти стандартное лечение RC+PLND (включая

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

простатэктомии, если применимо) в соответствии с рекомендациями AUA/ASTRO/ASCO/SUO.

[00581] Иметь адекватную функцию органа, как определено в таблице 9 ниже. Образцы должны быть собраны в течение 7 дней до начала приема исследуемого средства лечения.

Таблица 9.

Система	Лабораторное значение
Гематологические показатели:	
ANC	≥ 1500 /мкл
Тромбоциты	≥ 100000 /мкл
Гемоглобин	$\geq 9,0$ г/дл или $\geq 5,6$ ммоль/л ^a
Функциональные показатели почек:	
Измеренный или рассчитанный ^b CrCl и/или креатинин $\leq 1,5 \times$ ULN. Уровень креатинина и клиренс креатинина применимы, когда местные руководства требуют обеих оценок (GFR также может использоваться вместо CrCl)	≥ 30 мл/мин. для участников с уровнями креатинина $> 1,5 \times$ институциональный ULN, и/или уровни креатинина $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN)
Функциональные показатели печени:	
Общий билирубин сыворотки крови	$\leq 1,5 \times$ ULN, или прямой билирубин \leq ULN для участников с уровнем общего билирубина $> 1 \times$ ULN $\leq 3 \times$ ULN для пациентов с болезнью Жильбера
AST (SGOT) и ALT (SGPT)	$\leq 3 \times$ ULN
Показатели коагуляции:	
INR или PT aPTT или PTT	$\leq 1,5 \times$ ULN, если участник не получает антикоагулянтную терапию до тех пор, пока PT или aPTT находятся в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения антикоагулянтов

Примечание. Таблица 9 включает требования к лабораторным значениям, определяющим соответствие критериям лечения; требования к лабораторным значениям должны быть адаптированы в соответствии с местными правилами и руководствами по применению

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

конкретных химиотерапевтических средств.

ALT (SGPT)=аланинаминотрансфераза (сывороточная глутаминовая пируватная трансаминаза); ANC=абсолютное количество нейтрофилов; aPTT=активированное частичное тромбопластиновое время; AST (SGOT)=аспартатаминотрансфераза (сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза); CrCl= клиренс креатинина; GFR=скорость клубочковой фильтрации

^aКритерии должны выполняться без зависимости от эритропоэтина и без переливания эритроцитарной массы (pRBC) в течение последних 2 недель.

^bКлиренс креатинина (CrCl) следует рассчитывать по институциональным стандартам с использованием метода Кокрофта-Голта, уравнений модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часового сбора мочи.

[00582] Женщина, способная к деторождению, представляет собой любую родившуюся женщину, которая испытала менархе и которая не перенесла хирургическую стерилизацию (например, гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию) или не завершила менопаузу. Клинически менопауза определяется как 12-месячная аменорея у человека старше 45 лет при отсутствии других биологических, физиологических или фармакологических причин. Субъекты женского пола детородного возраста должны соответствовать следующим условиям:

- Согласится не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Должны иметь отрицательный результат анализа мочи или сыворотки крови на беременность (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентные единицы бета-хорионического гонадотропина человека [β -hCG]) в течение 3 дней до дня 1. Пациенты женского пола с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отрицательным статусом беременности соответствуют критериям участия в исследовании.
- Если пациент является гетеросексуально активным, он должен постоянно использовать высокоэффективные методы контроля рождаемости с частотой неудач менее 1%, начиная со скрининга, в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Субъекты женского пола должны согласиться не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

средства.

[00583] Субъектом мужского пола, который может стать отцом детей, является любой родившийся мужчина, у которого есть яички и который не подвергался хирургической стерилизации (например, вазэктомии с последующим клиническим испытанием, подтверждающим эффективность процедуры). Субъекты мужского пола, которые могут быть отцами детей, должны соответствовать следующим условиям:

- Не должны сдавать сперму, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациенты мужского пола будут проинформированы об отрицательном риске для репродуктивной функции и фертильности, связанном с приемом исследуемого лекарственного средства. Перед началом лечения пациентам мужского пола следует посоветовать обратиться за информацией о сохранении фертильности и криоконсервации сперматозоидов.
- Должны постоянно использовать высокоэффективные методы контрацепции с частотой неудач менее 1%, начиная со скрининга и продолжая в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Субъекты мужского пола, имеющие партнера(-ов), которые являются беременными или кормят грудью, должны последовательно использовать один из 2 вариантов контрацепции для предотвращения вторичного воздействия семенной жидкости в течение всего периода беременности или времени кормления грудью партнера в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00584] Пациент должен предоставить письменное информированное согласие.

6.1.5.2 *Критерии исключения*

[00585] Получали предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию и/или лучевую терапию MIBC.

[00586] Получали любое предшествующее лечение CPI. CPI определяется как ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 или ингибитор PD-L2 (включая без ограничения атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб или авелумаб).

[00587] Получали любое предшествующее лечение средством, направленным на другой стимулирующий или коингибирующий T-клеточный рецептор (включая без ограничения агонисты CD137, ингибиторы CTLA 4 или агонисты OX-40).

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

- [00588] Признаки заболевания лимфатических узлов при визуализации.
- [00589] Признаки заболевания лимфатических узлов при визуализации.
- [00590] Прошли частичную цистэктомию мочевого пузыря для удаления любого NMIBC или MIBC.
- [00591] Текущая сенсорная или моторная нейропатия степени 2 или выше.
- [00592] Пациенты с состояниями, требующими высоких доз стероидов (>10 мг/сутки преднизона или эквивалента) или других иммунодепрессантов, исключаются. Ингаляционные или местные стероиды разрешены при отсутствии активного аутоиммунного заболевания.
- [00593] Предшествующее лечение энфортумабом ведотином или другими ADC на основе MMAE при раке уротелия.
- [00594] Субъекты с другим инвазивным злокачественным новообразованием в анамнезе в течение 3 лет до первой дозы исследуемого лекарственного средства или любыми признаками остаточного заболевания ранее диагностированного злокачественного новообразования. Субъекты с немеланомным раком кожи или карциномой *in situ* любого типа (если была выполнена полная резекция) допускаются.
- [00595] Рак предстательной железы в анамнезе (T2NXMX или ниже с оценкой по шкале Глисона ≤ 7), который лечили с определенным намерением (хирургическим путем или с помощью лучевой терапии), по меньшей мере, за 1 год до включения в исследование, является приемлемым, при условии, что субъект считается не имеющим рака предстательной железы и соблюдены следующие критерии:
- Участники, перенесшие радикальную простатэктомию, должны иметь неопределяемый PSA в течение >1 года и при скрининге.
 - Участники, перенесшие облучение, должны иметь время удвоения PSA >1 года (на основе по меньшей мере 3 значений, определенных с интервалом >1 месяца) и общее значение PSA, которое не соответствует критериям Феникса для биохимического рецидива (т.е. <2,0 нг/мл выше нижнего порога).
- [00596] Участники с нелеченным раком предстательной железы с низким риском (оценка по шкале Глисона ≤ 6) при активном наблюдении с временем удвоения PSA >1 года (на основе по меньшей мере 3 значений, определенных с интервалом >1 месяца) также являются соответствующими критериям включения в исследование.
- [00597] В настоящее время получает системную противомикробную терапию в отношении активной инфекции (вирусной, бактериальной или грибковой) во время

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

введения первой дозы энфортумаба ведотина. Разрешена рутинная антимикробная профилактика.

[00598] Пациентам с положительным поверхностным антигеном вируса гепатита В и/или антителом к коровому антигену вируса гепатита В; пациентам с отрицательным анализом ПЦР разрешается либо универсальная профилактика, либо использование упреждающего подхода. Подход выбирается в соответствии с региональными или национальными рекомендациями для пациентов, получающих противоопухолевые средства терапии.

[00599] Активная инфекция гепатита С или известная ВИЧ-инфекция. Пациенты, которые проходили лечение от инфекции гепатита С, допускаются, если у них был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ в течение 12 недель. Тестирование на ВИЧ не требуется, если это не предписано местными органами здравоохранения.

[00600] Пациенты с активным туберкулезом.

[00601] Задokumentированный анамнез церебрального сосудистого события (инсульт или транзиторная ишемическая атака), нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или сердечных симптомов (включая застойную сердечную недостаточность) в соответствии с классом IV NYHA (см. Приложение Е) в течение 6 месяцев до первой дозы энфортумаба ведотина.

[00602] Пациенты с активным кератитом или изъязвлением роговицы. Пациенты с поверхностным точечным кератитом допускается, если, по мнению исследователя, заболевание адекватно лечится.

[00603] Имеет активное аутоиммунное заболевание, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет (т.е. Применение модифицирующих заболевание средств, кортикостероидов или иммунодепрессантов). Заместительная терапия (например, тироксин, инсулин или физиологическая заместительная терапия кортикостероидами при недостаточности надпочечников или гипопифиза) не считается формой системного лечения и допускается.

[00604] Идиопатический легочный фиброз в анамнезе; организирующая пневмония, медикаментозный пневмонит, идиопатический пневмонит или признаки активного пневмонита на скрининговой КТ грудной клетки.

[00605] До аллогенной трансплантации стволовых клеток или твердых органов.

[00606] Введение живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Примеры живых вакцин включают без ограничения следующие: вакцины против кори, паротита, краснухи, варицеллы-зостер

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(ветряной оспы), желтой лихорадки, бешенства, BCG и брюшного тифа. Сезонные вакцины против гриппа для инъекций, как правило, представляют собой вакцины с убитым вирусом и являются разрешенными; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist®) являются вакцинами с живыми аттенуированными вирусами и не являются разрешенными.

[00607] Другое основное заболевание, которое, по мнению исследователя, ухудшит способность пациента получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение; любые известные психические нарушения или нарушения, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, которые могут помешать взаимодействию с требованиями исследования.

[00608] Пациенты с неконтролируемым диабетом. Неконтролируемый диабет определяется как HbA1c $\geq 8\%$ или HbA1c от 7% до $<8\%$ с ассоциированными симптомами диабета (полиурия или полидипсия), которые иным образом не объясняются.

6.1.6 Средства лечения

6.1.6.1 Вводимые средства лечения

[00609] Пациенты в данном исследовании будут получать энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг в виде IV инфузии в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND. Хирургическое вмешательство будет состоять из RC + двустороннего PLND с лечебным намерением в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO.

[00610] Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) энфортумаба ведотина ниже 1,25 мг/кг будут разрешены, если это рекомендовано SMC и одобрено спонсором исследования.

6.1.6.2 Исследовательское лекарственное средство

(i) Описание

[00611] Энфортумаб ведотин получают путем конъюгации химического промежуточного соединения, содержащего как MMAE, так и линкерных субъединиц, с цистеиновыми остатками антитела. Полученный ADC содержит в среднем 3,8 молекулы лекарственного средства на антитело. Лекарственный препарат энфортумаб ведотин представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, лиофилизированный порошок от белого до почти белого цвета, который можно разводить для внутривенного введения. Энфортумаб ведотин поставляется в однодозовых флаконах по 30 мг.

(ii) Доза и введение

[00612] Энфортумаб ведотин будут вводить в виде IV инфузии в дозе 1,25 мг/кг в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

RC+PLND.

[00613] При отсутствии IRR следует рассчитать скорость инфузии для всех пациентов, чтобы достичь приблизительного 30-минутного периода инфузии. Энфортумаб ведотин нельзя вводить в виде в/в толчков или болюсов. Энфортумаб ведотин не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Между дозами энфортумаба ведотина должно пройти не менее 1 недели (7 дней).

[00614] Дозы энфортумаба ведотина рассчитываются на основе фактической массы тела пациентов на исходном уровне. Дозы следует пересчитывать, когда масса тела пациента изменяется на $\geq 10\%$ от исходного уровня или предыдущего цикла, или когда выполняются критерии коррекции дозы. Используют фактическую массу тела, за исключением пациентов с массой тела >100 кг; в таких случаях доза будет рассчитываться на основе массы тела 100 кг. Максимальная доза, разрешенная в этом исследовании, составляет 125 мг.

[00615] Пациент должен находиться под наблюдением во время введения энфортумаба ведотина и в течение по меньшей мере 60 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами.

[00616] Место инфузии следует тщательно контролировать в отношении покраснения, отека, боли и инфекции во время и в любое время после введения. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о покраснении или дискомфорте во время введения или после инфузии. Институциональные руководящие принципы будут соблюдаться при введении химиотерапевтических средств и меры предосторожности приниматься для предотвращения экстравазации в соответствии с институциональными стандартами и описанными в “Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice” (Polovich 2014) и “Management of Chemotherapy Extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines” (Perez Fidalgo 2012). В случае экстравазации энфортумаба ведотина введение комбинированного(ых) лекарственного(ых) средства(средств) следует приостановить до консультации и дальнейшего обсуждения с медицинским монитором/спонсором.

(iii) **Модификации дозы энфортумаба ведотина**

[00617] Снижение дозы в пределах пациента на 1 или 2 уровня дозы (см. таблицу 8) будет разрешено в зависимости от типа и тяжести токсичности. Пациентам, которым требуется снижение дозы, можно повторно увеличить дозу на 1 уровень (т. е. пациенты, у которых

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

снижена доза до 0,75 мг/кг, можно повторно повысить только до 1 мг/кг) при условии, что токсичность не требует отмены исследуемого препарата и вернулась к исходному уровню или \leq степени 1. Если токсичность повторяется, повторная эскалация не допускается. Пациенты с АЕ роговицы ≥ 2 степени не разрешается повторно увеличивать дозу.

[00618] Рекомендации по изменению дозы для токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином, представлены в таблице 10 и таблице 11.

[00619] Снижение дозы в пределах пациента или прерывание лечения вследствие другой токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином, допускается по усмотрению медицинского монитора и исследователя исследовательского центра. Для каждого пациента может быть разрешено снижение дозы в случае токсичности, включая DLT. Период оценки DLT является первым циклом лечения. Пациенты, которые испытывают DLT в период оценки DLT, не должны получать дополнительное лечение, если не продемонстрирована клиническая польза при адекватно контролируемой токсичности и не получено одобрение от медицинского монитора. Последующий уровень дозы будет определен медицинским монитором при обсуждении с исследователем исследовательского центра; тип и тяжесть наблюдаемого АЕ будут приняты во внимание для принятия решения.

[00620] Прерывание дозы для пациентов без предварительного снижения дозы и тех, кто отвечает на лечение, может быть прервано более чем на 3 недели с одобрения медицинского монитора, если токсичность пациента не требует полного прекращения лечения. Пациенты не могут получать другие исследуемые лекарственные средства, лучевую терапию (за исключением паллиативной лучевой терапии симптоматических и непрогрессирующих нецелевых поражений костей) или системную противоопухолевую терапию во время отсрочки дозы. Если токсичность, требующая отсрочки дозы, возникает после дня 1 введения дозы и не разрешается до дня 8 введения дозы (до дня 10), введение энфортумаба ведотина в день 8 следует пропустить, а не откладывать. Если у пациента снижена доза вследствие токсичности, которая впоследствии разрешается, пациент может возобновить лечение в исходной дозе по усмотрению медицинского монитора и исследователя исследовательского центра. Если имеется прерывание дозы, график оценки ответа не будет скорректирован и все равно должен быть рассчитан от дня 1 цикла 1.

[00621] Прерывание дозы может быть разрешено в ситуациях, отличных от связанных с лечением АЕ, таких как медицинские/хирургические явления или логистические причины, не связанные с исследуемой терапией. Участники должны быть возвращены на

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

исследуемую терапию в течение 3 недель после запланированного перерыва, если иное не обсуждается со спонсором. Причина прерывания должна быть задокументирована в протоколе исследования пациента.

Таблица 10 Рекомендуемые изменения дозы при гематологической токсичности, связанной с энфортумабом ведотином

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

Примечание. Гематологическая токсичность относится к анемии, тромбоцитопении, нейтропении и фебрильной нейтропении.

Таблица 11. Рекомендуемые изменения дозы для негематологической токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы.	Продолжать в той же дозе, за исключением случаев невропатии 2	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq	При АЕ степени 4 прекратить лечение. ^a При

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<p>В случае сыпи степени 1 или кожных реакций может продолжаться при том же уровне дозы.</p> <p>При выявлении глазных симптомов и/или изменений зрения пациент должен быть осмотрен квалифицированным оптометристом или офтальмологом.</p>	<p>степени или АЕ роговицы.</p> <p>При ухудшении сыпи или кожных реакций следует рассмотреть возможность отмены энфортумаба ведотина до тех пор, пока токсичность не достигнет ≤ 1 степени или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень.</p> <p>При невропатии 2 степени или нежелательных явлениях роговицы приостановите прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет ≤ 1 степени или не вернется к исходному уровню, а затем возобновите лечение в той же дозе.</p> <p>При невропатии 2 степени или</p>	<p>степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень дозы^a</p> <p>При сыпи или кожных реакциях степени 3 приостановить введение энфортумаба ведотина до тех пор, пока токсичность не достигнет степени ≤ 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень.</p> <p>При подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (SJS) или подозрении на токсический эпидермальный некролиз (TEN) следует прекратить введение энфортумаба ведотина. Рассмотреть возможность направления субъекта дерматологу/специалисту для постановки диагноза и оказания специализированной</p>	<p>подтвержденном SJS или TEN, или при сыпи степени 4 окончательно прекратить лечение.</p> <p>Рвота и/или диарея степени 4, которая нормализуется до степени ≤ 2 в течение 72 часов с поддерживающим лечением, не требует отмены.</p> <p>При гипергликемии степени 4 или уровне глюкозы в крови >500 мг/дл прекратить лечение энфортумабом ведотином и провести полную оценку гипергликемии для определения основного диагноза. После того, как уровень глюкозы в крови</p>

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	<p>нежелательных явлениях роговицы приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1, а затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы и возобновить лечение.</p> <p>При выявлении глазных симптомов и/или изменений зрения пациент должен быть осмотрен квалифицированным оптометристом или офтальмологом.</p>	<p>помощи. Пациентам с подтвержденным SJS или рецидивирующими явлениями сыпи степени 3 необходимо окончательно прекратить терапию.</p> <p>При нейропатии степени 3 или АЕ роговицы прекратить лечение.</p> <p>При гипергликемии степени 3 или уровне глюкозы в крови >250 мг/дл прекратить лечение энфортумабом ведотином.</p> <p>Возобновите лечение после того, как гипергликемия/уровень глюкозы в крови составит ≤ 250 мг/дл, и пациент станет клинически и метаболически стабильным.</p> <p>При выявлении глазных симптомов и/или изменений зрения пациент должен быть осмотрен квалифицированным оптометристом или офтальмологом.</p>	<p>составит ≤ 250 мг/дл, и пациент станет клинически и метаболически стабильным, введение дозы можно возобновить под тщательным контролем после консультации с медицинским монитором.</p>

а. Дисбаланс электролитов степени 3/4/лабораторные отклонения, которые не ассоциированы с клиническими последствиями или корректируются с помощью добавок/соответствующего лечения в течение 72 часов после их возникновения, не требуют

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

отмены (например, гиперурикемия степени 4). Повышение уровня амилазы/липазы степени 4, не ассоциированное с клиническими последствиями, не требует отмены; приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не достигнет степени ≤ 3 или не вернется к исходному уровню, а затем возобновить лечение в той же дозе. Повышение уровня амилазы/липазы степени 3, не ассоциированное с клиническими последствиями, может продолжать лечение в той же дозе. Провести терапию амилазы/липазы степени ≥ 3 с клиническими последствиями до завершения оценки.

[00622] Рекомендуемое лечение инфузионных реакций см. в разделе 6.1.6.4(i). Рекомендуемое лечение гипергликемии см. в разделе 6.1.6.4(ii). Рекомендуемое лечение сыпи см. в разделе 6.1.6.4(iii).

[00623] Пациенты, которые испытывают неприемлемую токсичность, которая связана только с энфортумабом ведотином, должны быть исключены из исследования.

(a) Рекомендации по прекращению лечения, связанные с безопасностью печени

[00624] При отсутствии объяснения повышенных показателей функциональных тестов печени (LFT), таких как вирусный гепатит, ранее существовавшее или острое заболевание печени или воздействие других агентов, связанных с повреждением печени, пациент может быть исключен из исследуемого лечения. Исследователь может определить, что дальнейшее лечение в исследовании не отвечает интересам пациента.

[00625] Прекращение лечения следует рассмотреть, если:

- ALT или AST $>8 \times$ верхняя граница нормы (ULN)
- ALT или AST $> 5 \times$ ULN более 2 недель
- ALT или AST $>3 \times$ ULN и общий билирубин $>2 \times$ ULN или международное нормализованное отношение (INR) $>1,5$ (если тестирование INR применимо/оценивается)
- ALT или AST $>3 \times$ ULN с появлением симптомов, указывающих на повреждение печени (например, боль или болезненность в правом подреберье) и/или эозинофилии ($> 5 \%$)

[00626] Эти рекомендации по прекращению лечения основаны на Руководстве FDA для промышленности (Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009). Рекомендации представляют собой базовое руководство для исследователя, основанное на накопленном клиническом опыте разработки лекарственных средств, и не относятся к клиническому опыту применения энфортумаба ведотина.

[00627] Рекомендуемые критерии мониторинга и оценки безопасности в отношении

печени у пациентов с повышением уровня ALT, AST или билирубина степени 2 или выше см. в разделе 6.1.11.

6.1.6.3 *Сопутствующая терапия*

[00628] Все принимаемые сопутствующие лекарственные препараты и препараты крови регистрируются с дня 1 (до введения дозы) до отчетного периода по оценке безопасности (визит ЕОТ или 30 дней после последнего введения исследуемого средства лечения, в зависимости от того, что наступит позже). Любой сопутствующий лекарственный препарат, назначаемый для лечения АЕ, связанного с протоколом исследования, должен регистрироваться с момента получения информированного согласия.

(i) Требуемая сопутствующая терапия

[00629] Нет необходимости в сопутствующей терапии.

(ii) Разрешенная сопутствующая терапия

[00630] Допускается применение противорвотных средств. Использование инсулина разрешено в составе SOC. Допускается премедикация IRR в соответствии с разделом 6.1.6.4(i); однако профилактическая премедикация перед исследуемым средством лечения в день 1 цикла 1 для профилактики IRR не может быть назначена.

[00631] Допускается терапия для лечения ассоциированной с энфортумабом ведотином токсичности, как рекомендовано в разделе 6.1.6.2(iii), включая гемопоэтические факторы роста и трансфузии.

[00632] Пациенты, которые получают сильные ингибиторы СYP3A4 или ингибиторы P-gp одновременно с энфортумабом ведотином, должны находиться под наблюдением для выявления нежелательных реакций.

[00633] Допускается рутинная профилактика вакцинами; однако пациенты не могут лечиться живой аттенуированной вакциной во время исследования.

[00634] Стероиды могут использоваться по клиническим показаниям.

(iii) Запрещенная сопутствующая терапия

[00635] Лекарственные препараты или вакцинации, специально запрещенные в критериях исключения, не допускаются в ходе текущего исследования. Если имеются клинические показания к применению каких-либо лекарственных препаратов или вакцинации, специально запрещенных во время исследования, может потребоваться прекращение терапии или вакцинации, предусмотренных испытанием.

[00636] Ниже перечислены конкретные ограничения для сопутствующей терапии или вакцинации в ходе исследования:

- Противоопухолевая системная химиотерапия или биологическая терапия.
- Иммунотерапия, не указанная в настоящем протоколе.
- Химиотерапия, не указанная в настоящем протоколе.
- Исследовательские средства, отличные от энфортумаба ведотина.
- Лучевая терапия.
- Живые вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого средства лечения и во время участия в исследовании. Примеры живых вакцин включают без ограничения следующие: вакцины против кори, паротита, краснухи, варицеллы-зостер, желтой лихорадки, бешенства, VCG и брюшного тифа. Сезонные вакцины против гриппа для инъекций, как правило, представляют собой вакцины с убитым вирусом и являются разрешенными; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist) являются вакцинами с живыми аттенуированными вирусами и не являются разрешенными.
- Пиоглитазон.

[00637] Участники, которым требуется применение любого из вышеупомянутых средств лечения для клинического ведения, должны быть исключены из исследования.

6.1.6.4 *Борьба с нежелательными реакциями*

(i) *Борьба с инфузионными реакциями*

[00638] Во время инфузии исследуемого средства лечения может возникнуть инфузионная реакция (IRR). Инфузию следует проводить в месте, надлежащим образом оборудованном и укомплектованном персоналом для лечения анафилаксии в случае ее возникновения. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Поддерживающие меры могут включать введение лекарственных средств для IRR.

[00639] Премедикация при IRR разрешена, как описано ниже; однако профилактическая премедикация перед исследуемым средством лечения в день 1 цикла 1 для профилактики IRR может не назначаться. Пациенты, которые испытали IRR, могут пройти премедикацию для последующих инфузий. Премедикация может включать обезболивающее (например, ацетаминофен или его эквивалент), антигистаминное средство (например, дифенгидрамина гидрохлорид) и кортикостероид, вводимые за приблизительно 30-60 минут до каждой инфузии энфортумаба ведотина или в соответствии с институциональными стандартами. Если пациент испытывает IRR в условиях премедикации, продолжение лечения должно быть обсуждено с медицинским монитором до следующей запланированной дозы.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00640] В случае возникновения анафилаксии прием исследуемого препарата следует немедленно и навсегда прекратить.

[00641] Если пациент испытывает IRR после введения исследуемых средств лечения и невозможно определить одну причину IRR, необходимо соблюдать соответствующие наборы руководящих принципов для IRR.

(ii) Лечение гипергликемии

[00642] Исследователи должны контролировать уровень глюкозы в крови, и им рекомендуется проводить дополнительные оценки, если наблюдаются какие-либо симптомы гипергликемии, включая тщательную оценку инфекции. Кроме того, если стероиды используются для лечения любого другого состояния, уровень глюкозы в крови может потребовать дополнительного контроля. Если наблюдается повышенный уровень глюкозы в крови, пациенты должны лечиться в соответствии с местным SOC, и может быть рассмотрен вопрос о направлении в эндокринологическое отделение.

[00643] Пациентам, особенно имеющим в анамнезе или текущим сахарным диабетом или гипергликемией, следует рекомендовать немедленно сообщить своему врачу, если их уровень глюкозы становится трудно контролировать или если они испытывают симптомы, указывающие на гипергликемию, такие как частое мочеиспускание, повышенная жажда, затуманенное зрение, усталость и головная боль.

[00644] Пациенты, вступившие в исследование с повышенным уровнем HbA1c ($\geq 6,5\%$) на исходном уровне, должны быть направлены к соответствующему поставщику медицинских услуг в течение цикла 1 для контроля уровня глюкозы. Перед каждым введением дозы следует проверять уровень глюкозы в крови и дозу следует отменить при уровне глюкозы в крови >250 мг/дл. Введение дозы может продолжаться после того, как уровень глюкозы в крови пациента нормализуется до ≤ 250 мг/дл, и пациент станет клинически и метаболически стабильным. Использование инсулина разрешено в составе SOC. Уровень глюкозы в крови >500 мг/дл, который считается связанным с энфортумабом ведотином, требует прерывания введения лекарственного средства и полной оценки гипергликемии для определения основного диагноза. Как только гипергликемия/повышенный уровень глюкозы в крови нормализуется до ≤ 250 мг/дл, введение дозы может возобновиться при тщательном мониторинге после консультации с медицинским монитором. Если у пациента наблюдается новое начало сахарного диабета, оцените с помощью метаболической панели кетоны в моче, HbA1c, C-пептид, чтобы оценить новое начало диабета 1 типа в сочетании с СРІ.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(iii) Лечение сыпи

[00645] Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, направленный на нектин-4. Нектин-4 представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая высоко экспрессируется при карциноме уротелия. Низкие и умеренные уровни нектин-4 также экспрессируются в нормальных тканях, включая кератиноциты кожи, потовые железы и волосные фолликулы; таким образом, кожные реакции являются ожидаемыми явлениями. Таким образом, кожные реакции представляют собой представляющие интерес АЕ во всех клинических исследованиях энфортумаба ведотина.

[00646] Сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях были выявлены у 15 пациентов, получавших энфортумаб ведотин, некоторые из которых имели летальные исходы. Эти реакции возникали преимущественно во время первого цикла лечения. АЕ, зарегистрированные в этих случаях, включали синдром Стивенса-Джонсона (SJS) (5 случаев), волдырь (3 случая), буллезный дерматит (3 случая), симметричную лекарственную интертригинозную и сгибательную экзантему (SDRIFE; 2 случая) и по 1 случаю эксфолиативного дерматита, эксфолиативной сыпи, эпидермального некроза, орофарингеального пузыря, стоматита и токсического эпидермального некролиза (TEN).

[00647] В исследованиях монотерапии энфортумабом ведотином при карциноме уротелия SAE тяжелых кожных нежелательных реакций были зарегистрированы у 11 из 749 субъектов (1,5%) и включали буллезный дерматит (0,4%), лекарственную сыпь (0,4%), блистер (0,1%), конъюнктивит (0,1%), SJS (0,1%), стоматит (0,1%) и токсическую кожную сыпь (0,1%).

[00648] Пациентам следует рекомендовать немедленно связаться с исследователем, если у них имеются признаки и симптомы кожных реакций, слизистых аномалии оболочек полости рта и глаз, включая мукозит или конъюнктивит. Начиная с первого цикла и на протяжении всего лечения, внимательно следите за пациентами в отношении кожных реакций. При кожных реакциях легкой и умеренной степени тяжести следует рассмотреть возможность соответствующего лечения, такого как местное применение кортикостероидов и антигистаминных средств по клиническим показаниям. При ухудшении сыпи или кожных реакций степени 2 следует рассмотреть возможность отмены энфортумаба ведотина. При тяжелой (степени 3) сыпи или кожных реакциях или подозрении на SJS или TEN следует приостановить введение энфортумаба ведотина и рассмотреть возможность направления на специализированную помощь. Следует окончательно прекратить введение энфортумаба ведотина у пациентов с подтвержденными

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

SJS или TEN, или кожными реакциями степени тяжести 4 или рецидивирующими кожными реакциями степени тяжести 3.

6.1.6.5 *Соблюдение режима лечения*

[00649] Введение исследуемого препарата будет осуществляться персоналом исследовательского центра и задокументировано в первичных документах и CRF.

6.1.7 **Оценки исследования**

6.1.7.1 *Скрининг/исходные оценки*

[00650] В данное исследование будут включены только пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и исключения, указанным в разделе 6.1.5. Статус и дата регистрации будут записаны в CRF.

[00651] История болезни пациента включает в себя тщательный анализ значительного анамнеза, текущих состояний, любого лечения предшествующих злокачественных новообразований и ответа на предшествующее лечение, а также любых сопутствующих лекарственных препаратов.

[00652] Получение свежего образца опухоли из TURBT (ткань должна быть собрана в течение 90 дней после запланированного дня 1 цикла 1), полное обследование глаз, сканирование головного мозга (при наличии клинических показаний) (предпочтительно МРТ с контрастом гадолинием), сканирование костей (при наличии клинических показаний), КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой брюшной полости и таза для визуализации опухоли на исходном уровне, серология на поверхностный антиген вируса гепатита В и антитело к коровому антигену вируса гепатита В, серология на антитело к вирусу гепатиту С, HbA1c, анализ мочи с рефлекторным микроскопическим анализом и тесты функции щитовидной железы требуются для всех пациентов при скрининге.

[00653] На исходном уровне требуются INR/PT/PTT, тест на беременность (либо моча, либо сыворотка крови, для женщин детородного возраста), физикальное обследование (включая массу тела), сбор данных о росте, основных показателях жизнедеятельности, СВС с лейкоцитарной формулой, биохимическая панель сыворотки крови, CrCl, оценка общего состояния по ECOG и ЭКГ. ЕСНО требуется на исходном уровне для субъектов с сердечной недостаточностью класса III по NYHA или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значительными заболеваниями сердца.

6.1.7.2 *Оценка ответа/эффективности*

[00654] Первоначальное стадирование будет определяться в основном по

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

патологическим данным диагностического TURBT и проверяется местной лабораторией, дополненной стадирующей визуализацией из рентгенографических исследований в соответствии с RECIST версии 1.1. КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограмма брюшной полости и таза будут использоваться за ≤ 28 дней до включения в исследование для первоначального клинического стадирования. Пациенты должны получать один и тот же метод визуализации на протяжении всего исследования для оценки ответа.

[00655] Предварительное сканирование RC должно быть завершено за ≤ 28 дней до RC+PLND, чтобы исключить прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство (RC+PLND должны произойти между неделями 4 и 12 после последней дозы неoadъювантной терапии). Сканирование до RC должно быть рассмотрено до RC+PLND. Сканирование после RC должно проводиться каждые 12 недель (± 14 дней) (на основе даты RC+PLND) в течение первых 2 лет, а затем каждые 24 недели (± 14 дней) до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. При подозрении на прогрессирование заболевания также следует проводить визуализацию опухоли (с использованием критериев RECIST версии 1.1).

[00656] Для пациентов, которые не имеют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение после RC + PNLND, визуализирующие оценки продолжаются во время визитов последующего наблюдения после лечения до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00657] Образцы опухолевой ткани, взятые из диагностической TURBT пациента в течение 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, отправляются для центрального патологоанатомического исследования. Образцы тканей из RC+PLND также отправляют для центрального патологоанатомического исследования для оценки патологического ответа. Опухолевый ответ оценивают после RC+PLND с лечебным намерением с помощью центрального патологоанатомического исследования. Информация о патологическом стадировании будет включать классификацию TNM, гистологию, количество лимфатических узлов и хирургические края. pCR в качестве первичной конечной точки оценивают на основе центрального патологоанатомического исследования.

[00658] Пациентов также будут наблюдать в отношении рецидива заболевания с использованием серийной визуализации. Рецидив заболевания будут определять

рентгенологически подтвержденным прогрессирующим заболеванием в соответствии с RECIST версии 1.1 (оценка исследователя). Необязательные биопсии опухоли во время прогрессирующего заболевания, если таковые имеются, также можно использовать для документирования прогрессирующего заболевания.

[00659] Зафиксированы задержанные запланированные RC+PLND с целью лечения (определяют как >12 недель после последней дозы исследуемого средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

[00660] Определения конечных точек исследования см. в разделе 6.1.8.2.

6.1.7.3 *Фармакокинетические оценки и оценки АТА*

[00661] Образцы крови для анализа РК и АТА собирают на протяжении всего исследования в соответствии с графиком сбора образцов, приведенным в таблице 12. Валидированные или квалифицированные анализы используют для измерения концентраций ADC, TAb и ММАЕ энфортумаба ведотина в сыворотке крови или плазме крови. Образцы для РК собирают и архивируют для возможного анализа уровней сопутствующего лекарственного средства или других соединений, связанных с энфортумабом ведотином, таких как циркулирующие метаболиты ММАЕ. Валидированный анализ используют для определения уровней АТА для энфортумаба ведотина в плазме крови. Если инфузии энфортумаба ведотина прекращаются, сбор соответствующих исследовательских образцов больше не требуется. Если в какой-то временной точке проспективный сбор образцов крови для анализа РК больше не требуется, исследовательские центры уведомляются.

6.1.7.4 *Исследования биомаркеров*

[00662] Образцы для анализов исследовательских биомаркеров собирали в определенные протоколом временные точки (см. таблицу 12). Оценка биомаркеров не используют для отбора пациентов.

[00663] Способы анализа могут включать: иммуногистохимию (ИГХ), секвенирование ДНК и РНК следующего поколения (NGS), секвенирование бета-цепи Т-клеточного рецептора, ПЦР, проточную цитометрию и иммуноанализы.

[00664] Все пациенты должны предоставить ткань для анализа биомаркеров из архивного образца ткани или недавно полученной пункционной или эксцизионной биопсии опухолевого поражения. Требуется блок опухолевой ткани, фиксированный формалином и залитый парафином. Предпочтительны пункционные и эксцизионные биопсии из опухолевой ткани (бескостные участки). Если это возможно, можно представить свежую

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

пункционную биопсию опухолевого поражения. В случае, если биопсия клинически требуется как часть SOC, ткань должна быть доступна для оценки биомаркеров.

[00665] Исследовательские, предиктивные и прогностические биомаркеры, ассоциированные с наблюдениями за ответом, резистентностью или безопасностью, контролируют до и во время лечения энфортумабом ведотином. Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения измерения энфортумаба ведотина и его метаболитов, а также характеристику микроокружения опухоли (TME) и эффектов лекарственного средства. Анализы могут включать без ограничения ИГХ и секвенирование РНК и ДНК следующего поколения.

(i) **Биомаркеры в крови**

[00666] Первичные эффекты энфортумаба ведотина на опухолевые клетки могут приводить к изменениям состояния активации местных, опухолеассоциированных и периферических иммунных клеток. Оценка биомаркеров в образцах крови и мочи может включать без ограничения циркулирующую опухолевую ДНК, протеомные методики, такие как иммуноферментный анализ (ELISA), иммунологические анализы в качестве маркера ответа опухоли или резистентности к терапии, и маркеры иммунной функции, включая большое количество подмножеств иммунных клеток и цитокинов. Они могут дать представление об изменениях, связанных с лечением, ассоциированных с энфортумабом ведотином.

Таблица 12. Временные точки отбора образцов для оценки фармакокинетики, иммуногенности и биомаркеров

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Фармакокинетика и иммуногенность		Биомаркеры крови						Биомаркеры мочи	Тканевые биомаркеры	
					EV PK	ATA EV	PBMC -1 ^H	PBMC -2 ^H	Сыворотка крови	Плазма крови-1	Плазма крови-2 ^B	Плазма крови-3	Моча	Опухолевая ткань ^A	
Скрининг	Дни от -28 до 1	н.п.	н.п.	н.п.											X ^B
Циклы 1 и 2	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии EV	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X										
	День 8	До введения дозы	В течение 4 ч	Начало инфузии EV	X		X	X	X	X	X	X	X		
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X										
Цикл 3	День 1	До введения	В течение	Начало инфузии	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

		дозы	24 ч											
Радикальная цистэктомия ^C					X	X ^F		X ^F	X ^D					
ВОТ происходит через 30-37 дней после радикальной цистэктомии								X	X	X	X	X		
Дальнейшее наблюдение	Каждые 12 недель (± 14 дней) в первые 2 года, а затем каждые 24 недели (± 14 дней)	н.п.	± 7 дней	н.п.										
								X	X	X	X	X	X	X ^G

АТА=антитело к терапевтическому средству; EV=энфортумаб ведотин; IV=внутривенный; н.п.=неприменимо; РВМС= мононуклеарные клетки периферической крови; РК=фармакокинетика.

Примечание. Для пациентов, которые окончательно прекращают введение энфортумаба ведотина, образцы для анализа РК не будут собираться. Если в какой-то временной точке проспективный сбор образцов крови для анализа РК больше не требуется, исследовательские центры уведомляются.

А Если в рамках стандартного лечения собирается опухолевая ткань, не предусмотренная протоколом, ткань может быть представлена для дополнительного анализа биомаркеров.

В Получение образцов ткани из TURBT (ткань должна быть взята с помощью TURBT в течение 90 дней после запланированного цикла 1 дня 1)

С Радикальная цистэктомия + двусторонняя PLND с лечебной целью будет проводиться через 4-12 недель после последней дозы неoadъювантной терапии. Все образцы, кроме опухолевой ткани, должны быть собраны в течение 7 дней до RC. Опухолевая ткань должна быть получена в день RC.

D Требования к сбору тканей для RC см. в разделе 6.1.7.4.

E Клеточный осадок будет образовываться из пробирки для сбора плазмы крови-2.

F Образцы крови и мочи должны быть взяты в течение 7 дней до RC.

G Проведите биопсию в случае, если во время последующего визита будет взята ткань, не предусмотренная протоколом.

H Сбор образцов РВМС больше не требуется для пациентов, которые согласны с поправкой 7 и последующими поправками к протоколу SGN22E-002.

(ii) **Биомаркеры в опухолевой ткани**

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00667] Чтобы понять взаимосвязь между биологическими характеристиками опухолей до лечения и результатами пациента, исследуют ткань из TURBT (биопсии опухоли). Биопсию оценивают в отношении специфических фармакодинамических, предиктивных и прогностических биомаркеров в опухоли. Если ткань доступна из стандартной биопсии, собранной после включения в исследование (до прогрессирования заболевания после лечения энфортумабом ведотином), ее также можно исследовать.

[00668] Для выявления новых биомаркеров требуется опухолевая ткань из диагностических образцов TURBT и RC+PLND (тонкоигольная аспирация не подходит). Если в рамках SOC проводятся дополнительные биопсии после лечения, образцы также можно использовать для дополнительной идентификации биомаркеров ответа и механизма действия и резистентности к лечению.

[00669] Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения центральную оценку экспрессии нектин-4 с помощью ИГХ и секвенирования следующего поколения, подтипирование опухоли, анализ микроокружения опухоли и профилирование соматических мутаций или изменений в генах или РНК, обычно измененных при раке.

[00670] Другую ткань (например, кожу) можно анализировать в отношении биомаркеров, включая уровни в ткани лекарственного средства и лекарственных средств, нуклеиновых кислот и белка, чтобы исследовать возможные ассоциации с механизмами резистентности или чувствительности к лечению, а также динамические изменения, ассоциированными со средствами лечения. Если не предусмотренные протоколом биопсии других тканей проводят в рамках стандартного лечения, ткани могут быть представлены для дополнительного анализа биомаркеров.

6.1.7.5 *Репозиторий биообразцов*

[00671] Для пациентов в США, которые предоставляют дополнительное согласие, оставшаяся неидентифицированная неиспользованная кровь, моча и/или ткань будут сохранены спонсорами и использованы для будущих исследований, включая без ограничения оценку мишеней для новых терапевтических средств, биологию механизмов чувствительности и резистентности к ADC и идентификацию биомаркеров ADC. Образцы крови, мочи и тканей, пожертвованные для будущих исследований, будут храниться в течение периода до 25 лет. Если дополнительное согласие не будет предоставлено, все оставшиеся биологические образцы будут уничтожены после завершения исследования.

(i) Основной опросник EORTC по качеству жизни, QLQ-C30

[00672] Оценка основного качества жизни EORTC (QLQ-C-30) была разработана для

измерения аспектов QoL, относящихся к пациентам с широким спектром видов рака, которые участвуют в клинических испытаниях (Aaronson 1993); (Sneeuw 1998). Текущая версия основного инструмента (QLQ-C30, версия 3) изображена на **фиг. 3** и представляет собой оценку из 30 пунктов, состоящую из следующего:

- 5 функциональных доменов (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная);
- 3 шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота);
- Отдельные пункты по симптомам (одышка, потеря аппетита, нарушение сна, запор, диарея) и финансовым последствиям заболевания и;
- 2 глобальных элемента (здоровье, общее качество жизни)

[00673] Каждый домен оценивается от 0 до 100. Для общего состояния здоровья/QoL и баллов функционального домена более высокие баллы представляют собой лучший QoL и функционирование соответственно. Для шкал симптомов более высокие баллы представляют большую симптоматику.

(ii) **Параметры EuroQol-5 (EQ-5D-5L)**

[00674] EQ-5D — это стандартизированный инструмент, разработанный EuroQol Group для использования в качестве общей оценки состояния здоровья на основе предпочтений. Он применим к широкому спектру состояний здоровья и методов лечения и обеспечивает простой описательный профиль и единое значение индекса для состояния здоровья. EQ-5D представляет собой самооценку функционирования и благополучия из 5 пунктов, которая оценивает 5 аспектов здоровья, включая подвижность, самообслуживание, повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию (см. **фиг. 4**). Каждое измерение включает 3 уровня (нет проблем, некоторые/умеренные проблемы, экстремальные проблемы). Уникальное состояние здоровья EQ-5D определяется путем объединения 1 уровня каждого из 5 измерений. Ответы на 5 пунктов затем преобразуются во взвешенный индекс состояния здоровья (оценка полезности) на основе значений, полученных из выборки населения в целом (Herdman 2011). Оценка полезности для здоровья составляет от 0 до 1, где 0 представляет собой смерть, а 1 представляет собой идеальное здоровье. В дополнение к оценке полезности, эта оценка также регистрирует самооценку состояния здоровья респондента по вертикальной градуированной (от 0 до 100) визуальной аналоговой шкале.

6.1.7.6 *Оценки безопасности*

[00675] Оценка безопасности в ходе этого исследования будет состоять из наблюдения и

регистрации нежелательных явлений, включая SAE, регистрации сопутствующего лечения и измерения указанных в протоколе результатов медицинского осмотра, кардиомониторинга и лабораторных анализов.

[00676] Безопасность будет контролироваться в ходе исследования SMC, как описано в разделе 6.1.4.1.

(i) **Нежелательные явления**

(a) О нежелательных явлениях

[00677] **Неблагоприятное событие**

[00678] Согласно Руководству E2A Международного совета по гармонизации (ICH) «Определения и стандарты для ускоренной отчетности» и 21 Своду федеральных правил (CFR) 312.32 «Отчетность о безопасности новых лекарственных средств (IND)», АЕ (adverse event) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или субъекта клинического исследования, которому вводили лекарственное средство и который не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением.

[00679] При определении того, следует ли регистрировать результат теста, медицинское состояние или другое происшествие в CRF АЕ и ранее существовавших состояний, следует учитывать следующую информацию:

- С момента информированного согласия до дня, предшествующего 1-му дню исследования, следует регистрировать только АЕ, связанные с протоколом исследования. АЕ, связанное с протоколом, определяется как неблагоприятное медицинское явление, происходящее в результате процедуры, предусмотренной протоколом.
- Все медицинские состояния, присутствующие или продолжающиеся до введения дозы в 1-й день исследования, должны быть зарегистрированы.
- Все АЕ (независимо от связи с исследуемым лекарственным средством) должны регистрироваться с дня 1 исследования (до введения дозы) до конца отчетного периода по оценке безопасности (см. раздел 6.1.7.6(i)(c)). Осложнения, возникающие в связи с любой процедурой (например, биопсией), должны регистрироваться как АЕ, независимо от того, была ли процедура предусмотрена протоколом или нет.
- Изменения в медицинских состояниях и нежелательных явлениях, включая изменения в тяжести, частоте или характере, в течение отчетного периода безопасности должны быть зарегистрированы.
- Как правило, отклонение лабораторных показателей от нормы не должно регистрироваться как АЕ, если только оно не связано с клиническими признаками или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

симптомами, не требует вмешательства, не приводит к SAE или не приводит к прекращению исследования или прерыванию/прекращению исследуемого лечения. При регистрации АЕ, возникшего в результате лабораторных отклонений, следует регистрировать результирующее медицинское состояние, а не саму аномалию (например, записывать «анемию», а не «низкий гемоглобин»).

[00680] Серьезные нежелательные явления

[00681] АЕ следует классифицировать как SAE, если оно соответствует одному из следующих критериев:

- **Смертельный:** АЕ приводит к смерти.
- **Опасный для жизни:** АЕ подвергали пациента непосредственному риску смерти. Эта классификация не применяется к АЕ, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.
- **Госпитализация:** АЕ привело к госпитализации или продлению существующей стационарной госпитализации. Госпитализация для плановых медицинских или хирургических процедур или лечения, запланированного до подписания информированного согласия в исследовании или плановых осмотров, не является SAE по этому критерию. Поступление в паллиативное отделение или хоспис госпитализацией не считается. Предварительно запланированные госпитализации для терапевтических, диагностических или хирургических процедур основного вида рака или исследуемого целевого заболевания, которые не ухудшаются во время клинического исследования, не должны регистрироваться как SAE.
- **Недееспособность/непригодность:** АЕ, которое привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или существенному нарушению способности пациента вести нормальную жизнедеятельность.
- **Врожденная аномалия или врожденный дефект:** Неблагоприятный исход у ребенка или плода пациента, подвергшегося воздействию молекулы или изучаемого режима лечения до зачатия или во время беременности.
- **Медицински значимые:** АЕ не соответствовало ни одному из вышеперечисленных критериев, но могло представлять опасность для пациента и могло потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов или включать подозрение на передачу через лекарственный препарат инфекционного агента.

[00682] Серьезность нежелательного явления

[00683] Тяжесть АЕ следует оценивать с использованием Общих критериев терминологии нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 4.03.

[00684] Тяжесть и серьезность АЕ оцениваются независимо. «Тяжесть» характеризует интенсивность АЕ. «Серьезный» — это нормативное определение, которое служит руководством для спонсора при определении обязательств по отчетности (см. определение SAE выше).

[00685] **Связь нежелательного явления с исследуемым лечением**

[00686] Связь каждого АЕ с энфортумабом ведотином должна оцениваться исследователем с использованием следующих критериев:

- **Связанное:** Имеются данные, свидетельствующие о причинно-следственной связи между лекарственным средством и АЕ, например:
 - Единичное возникновение явления, которое является необычным и, как известно, тесно связано с воздействием лекарственного средства (например, ангионевротический отек, повреждение печени, синдром Стивенса-Джонсона)
 - Один или несколько случаев явления, которое обычно не связано с воздействием лекарственного средства, но в других отношениях является необычным для популяции, подвергшейся воздействию лекарственного средства (например, разрыв сухожилия)
- **Несвязанное:** Другая причина АЕ более вероятна (например, из-за основного заболевания или часто встречается в исследуемой популяции), или невозможно установить временную последовательность между началом АЕ и введением исследуемого лечения, или рассматривается причинно-следственная связь биологически неправдоподобной

(b) Процедуры выявления и регистрации нежелательных явлений

[00687] Исследователь и исследовательский персонал должны сообщать обо всех АЕ и SAE, выявленных во время опроса пациента, обнаруженных во время физического осмотра, лабораторных анализов и/или другими способами, путем записи их в CRF и/или форме SAE, в зависимости от обстоятельств.

[00688] **Выявление нежелательных явлений**

[00689] При каждом учебном посещении следует использовать открытый или ненаправленный метод опроса, чтобы получить сообщения о АЕ.

[00690] **Регистрация нежелательных явлений**

[00691] В CRF АЕ и ранее существовавших состояний должна быть записана следующая информация:

- Описание, включая даты начала и разрешения
- Соответствует ли он критериям SAE
- Тяжесть
- Связь с исследуемым лечением или другая причинно-следственная связь
- Исход

[00692] Диагноз по сравнению с признаками или симптомами

[00693] Как правило, использование единого диагноза предпочтительнее, чем перечисление отдельных симптомов. Группирование симптомов в диагноз должно производиться только в том случае, если каждый составляющий признак и/или симптом является подтвержденным с медицинской точки зрения компонентом диагноза, подтвержденным стандартными медицинскими учебниками. Если какой-либо аспект признака или симптома не вписывается в классическую схему диагностики, сообщите об отдельном симптоме как об отдельном АЕ.

[00694] Важными исключениями для этого исследования являются нежелательные реакции, связанные с инфузией исследуемого лекарственного средства. Для IRR следует записать термин NCI CTCAE «реакция, связанная с инфузией» с общим уровнем тяжести (согласно NCI CTCAE). Кроме того, следует записать каждый признак или симптом реакции как отдельное АЕ. Если при данном явлении, связанном с инфузией, возникает несколько признаков или симптомов, каждый признак или симптом следует регистрировать отдельно с указанием его степени тяжести.

[00695] Регистрация серьезных нежелательных явлений

[00696] Для SAE следует записать явление(я) как в CRF, так и в форме SAE.

[00697] При регистрации SAE следует учитывать следующее:

- Смерть – это результат явления. Явление, приведшее к смерти, должно быть зарегистрировано и отражено как в форме SAE, так и в CRF.
- Для госпитализаций, хирургических или диагностических процедур заболевание, приведшее к хирургической или диагностической процедуре, должно регистрироваться как SAE, а не сама процедура. Процедура должна быть описана в описательной части как часть действий, предпринятых в ответ на болезнь.

[00698] Прогрессирование основного рака

[00699] Поскольку прогрессирование основного злокачественного новообразования оценивается как переменная эффективности, его не следует регистрировать как АЕ или SAE. Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (например,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

«прогрессирование опухоли» или «метастазы») не должны регистрироваться как АЕ или SAE (эти данные фиксируются при оценке эффективности). Клинические симптомы и признаки прогрессирования заболевания (например, «усталость», «одышка») могут быть зарегистрированы как АЕ или SAE, если симптом не может быть определен как исключительно вследствие прогрессирования основного злокачественного новообразования или не соответствует ожидаемой картине прогрессирования исследуемого заболевания; не сообщайте о прогрессировании заболевания в качестве термина АЕ. Кроме того, об осложнениях прогрессирования основного злокачественного новообразования следует сообщать как о АЕ или SAE.

[00700] Смерть – это результат явления. Явление, приведшее к смерти, должно быть зарегистрировано и отражено как в форме SAE, так и в CRF.

[00701] Беременность

[00702] Уведомление о безопасности лекарственного средства: Следует заполнить форму отчета о беременности для всех беременностей, которые наступили с момента приема первой дозы исследуемого лекарственного средства до 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства (средств), включая любые беременности, наступившие у партнера исследуемого пациента мужского пола. Следует сообщать о беременностях, которые происходят у партнера пациента-мужчины, только если предполагаемая дата зачатия наступает после первой дозы исследуемого лекарственного средства пациентом-мужчиной. Отправить электронное письмо или факс в отдел безопасности лекарственных средств в течение 48 часов после того, как стало известно о беременности (см. адрес электронной почты или номер факса, указанный в форме отчета о SAE). Все беременности контролируются в течение всего срока; следует сообщать обо всех перинатальных и неонатальных исходах. Младенцы должны наблюдаться в течение по меньшей мере 8 недель.

[00703] Сбор данных в CRF. Все беременности (как описано выше), которые происходят в течение 30 дней после введения последней дозы исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(средств), также регистрируются в CRF АЕ и предшествующих состояний.

[00704] Аборт, будь то случайный, терапевтический или спонтанный, следует регистрировать как SAE. О врожденных аномалиях или врожденных дефектах, как определено «серьезным» критерием выше (см. определения в разделе 6.1.7.6(i)(a)), следует сообщать как о SAE.

[00705] Нежелательные явления со стороны роговицы

[00706] АЕ в виде изъязвления роговицы или кератита ≥ 2 степени должны быть классифицированы в соответствии с их соответствующими категориями NCI CTCAE. АЕ, связанные с язвой роговицы или кератитом 1-й степени должны быть классифицированы в соответствии с критериями «Глазные заболевания – Другое, указать». Другие АЕ роговицы должны быть зарегистрированы и классифицированы в соответствии с критериями «Нарушения зрения – Другое, указать».

[00707] **Диабет и гипергликемия**

[00708] Оценка диабета должна основываться на NCI CTCAE v4.03 «Термин явления непереносимости глюкозы». Оценка гипергликемии должна основываться на NCI CTCAE v4.03 «Термин явления гипергликемии».

[00709] **Нежелательные явления возможного печеночного происхождения**

[00710] Если АЕ сопровождается увеличением значений LFT (например, AST, ALT, билирубина и т.д.) или предполагается, что оно связано с дисфункцией печени, см. раздел 6.1.11 для получения подробной информации о рекомендуемом мониторинге и оценке нарушений функции печени. Рекомендации по прекращению лечения, связанные с безопасностью в отношении печени, см. в разделе 6.1.6.2(iii)(a).

[00711] Пациенты с АЕ печеночного происхождения, сопровождающиеся нарушениями LFT, должны находиться под тщательным наблюдением.

(с) Отчетные периоды для нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений

[00712] Отчетный период по безопасности для всех АЕ и SAE для всех когорт начинается в день исследования 1 (до введения дозы) и заканчивается визитом EOT или через 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что наступит позже. Все АЕ, связанные с протоколом исследования, регистрируются с момента получения информированного согласия. Обо всех SAE, которые возникают после отчетного периода безопасности и считаются связанными с исследуемым лечением, по мнению исследователя, также следует сообщать спонсору. Исследователь приложит все усилия для отслеживания исхода у всех пациентов с несерьезными АЕ.

[00713] Сроки сообщения о АЕ, соответствующих любым серьезным критериям, описаны в разделе 6.1.7.7.(i)(d).

[00714] О АЕ и SAE следует сообщать с дня 1 исследования до RC+PLND, через 90 дней после последней дозы средства лечения неoadъювантного цикла или RC+PLND (если отложено), в зависимости от того, что является последним, при прекращении лечения или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

во время визита EOT, если участник начинает новую противоопухолевую терапию, в зависимости от того, что наступит позже. От дня RC+PLND до визита EOT сообщалось обо всех связанных явлениях степени 3 или связанных SAE. Сообщается о SAE, возникающих после отчетного периода по оценке безопасности, которые оцениваются как связанные с RC+PLND.

[00715] О АЕ и SAE для неoadьювантной терапии следует сообщать с дня 1 исследования до EOT или через 30 дней после вмешательства в рамках исследования, в зависимости от того, что наступит позже. Сообщается о SAE, возникающих после отчетного периода по оценке безопасности, которые оцениваются как связанные с энфортумабом ведотином или RC+PLND.

(d) Серьезные нежелательные явления требуют немедленного сообщения

[00716] В течение 24 часов после наблюдения или изучения SAE исследователи сообщают о явлении спонсору, независимо от связи явления со схемой исследуемого лечения.

[00717] Для первоначальных отчетов о SAE доступные сведения о случае записываются в форму регистрации SAE. Как минимум, должно быть включено следующее:

- Номер пациента
- Дата начала явления
- Описание явления
- Оценка причинно-следственной связи исследователем
- Исследуемое лечение, если известно

[00718] Заполненная форма о SAE и сопроводительный лист по факсу о SAE отправляются по электронной почте или по факсу в отдел безопасности лекарственных средств спонсора в течение 24 часов.

[00719] Соответствующая информация о последующем наблюдении предоставляется спонсору исследования, как только она становится доступной.

(ii) **Клинические лабораторные тесты**

[00720] Образцы отбираются для центральных и местных лабораторий.

[00721] Местное лабораторное тестирование включает в себя институциональные стандартные тесты в отношении соответствия критериям включения в исследование, оценку безопасности и принятие клинических решений. Все местные лабораторные результаты должны быть рассмотрены до введения исследуемого лекарственного средства, чтобы определить, следует ли продолжить дозирование или требуется изменение дозы.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00722] Следующие лабораторные оценки будут выполняться местной лабораторией для оценки безопасности в запланированные временные точки (см. таблицу 14) в ходе исследования

- Биохимический анализ сыворотки включает следующие тесты: альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, бикарбонат, азот мочевины крови, кальций, креатинин, хлорид, глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, амилаза, липаза, мочевая кислота и GFR.
- Перед введением дозы убедитесь, что уровень глюкозы в крови составляет <250 мг/дл (см. раздел 6.1.6.4). Пациенты с диабетом должны пройти тестирование в клинике, а уровень глюкозы в крови должен быть <250 мг/дл до введения дозы. Использование инсулина разрешено в рамках SOC.
- CBC с лейкоцитарной формулой включает следующие тесты: количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой из пяти частей (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы), количество тромбоцитов, гемоглобин и гематокрит.
- CrCl на исходном уровне, как определено в соответствии с институциональными стандартами.
- Тесты функции щитовидной железы, в том числе:
 - Трийодтиронин или свободный трийодтиронин
 - Свободный тироксин
 - Тиреотропный гормон
- Стандартный анализ мочи (с рефлексорной микроскопией).
- INR/PT/PTT.
- Серология поверхностного антигена гепатита В и корового антитела против гепатита В.
- Серология антител к гепатиту С. В случае положительного результата следует провести тестирование с помощью полимеразной цепной реакции/вирусной нагрузки.
- Тест на бета-хорионический гонадотропин человека в сыворотке крови или моче у женщин детородного возраста.
- HbA1c. Если уровень HbA1c повышен ($\geq 6,5\%$), направьте пациента к соответствующему врачу во время цикла 1 для контроля уровня глюкозы.

(iii) **Физикальное обследование, включая массу**

[00723] Физикальное обследование должно включать оценку следующих частей/систем тела: кожа, живот, конечности, голова, сердце, легкие, шея и неврологические состояния.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Рост будет определяться только во время визита исходного уровня. Вес измеряется в определенные временные точки (см. таблицу 14) и дополнительно в соответствии с институциональными стандартами, если это применимо, но его не нужно измерять при визитах после ЕОТ.

(iv) **Общий статус по шкале ECOG**

[00724] Общий статус по шкале ECOG (таблица 16) оценивается в указанные протоколом временные точки (см. таблицу 14).

(v) **Кардиомониторинг**

[00725] ЭКГ проводят на исходном уровне и во время визита ЕОТ. Дополнительные ЭКГ следует проводить по клиническим показаниям. Стандартные ЭКГ в 12 отведениях выполняют после того, как пациент находился в положении лежа в течение по меньшей мере 5 минут. Оценка ЭКГ должна быть выполнена до получения образцов для оценки РК и биомаркеров, если это возможно. Для пациентов с сердечной недостаточностью класса III по NYHA (см. раздел 6.1.10) или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значимыми заболеваниями сердца на исходном уровне требуется трансторакальная ЭХО. При клинических показаниях в будущем при тестировании следует использовать тот же метод.

(vi) **Полное обследование глаз**

[00726] Пациенты проходят полное обследование глаз при скрининге, проводимом квалифицированным окулистом или офтальмологом, включая без ограничения: остроту зрения, щелевую лампу, тонометрическое исследование и расширенное исследование глазного дна. Последующие обследования глаз проводятся по клиническим показаниям. Обследование с помощью щелевой лампы ЕОТ требуется для пациентов, которые испытывают АЕ со стороны роговицы во время исследования. Обследования с использованием щелевой лампы ЕОТ (требуется только для пациентов, у которых наблюдались АЕ со стороны роговицы во время исследования) должны проводиться по меньшей мере через 4 недели после введения последней дозы.

6.1.7.7 *Оценки после лечения*

(i) **Последующие оценки**

[00727] Перечисленные ниже оценки проводятся каждые 12 недель (± 14 дней) в первые 2 года после предыдущей оценки ответа, а затем каждые 24 недели (± 14 дней) до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

- Физикальный осмотр (включая вес)
- Общий статус по шкале ECOG
- КТ с IV контрастом грудной клетки и урограммой живота и таза. Если контрастные вещества противопоказаны, обратитесь к текущим Рекомендациям по получению визуализации (раздел 6.1.12) для получения информации о предпочтительных вариантах сканирования и контрастирования. Последующие сканирования выполняются с использованием тех же рентгенологических методов.
- Оценка QoL PRO (EQ-5D-5L)
- Сканирование головного мозга (при клинических показаниях)
- Сканирование костей (при клинических показаниях)

(ii) **Долгосрочные последующие оценки**

[00728] Во время долгосрочного последующего наблюдения с пациентами связываются каждые 24 недели (± 14 дней) для получения информации о выживаемости и последующей противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

6.1.7.8 *Приемлемость измерений*

[00729] Меры безопасности, которые используют в данном исследовании, считаются стандартными процедурами для оценки потенциальных нежелательных эффектов исследуемых лекарственных препаратов.

[00730] Определение противоопухолевой активности будет основано на подтвержденных оценках объективного ответа, как определено RECIST, версия 1.1 (Eisenhauer 2009) (см. таблицу 15) (Eisenhauer *et al.*, Eur J Cancer (2009); 45(2): 228-47.) и решения исследователя о лечении будут основываться на RECIST версии 1.1. Критерии RECIST считаются стандартными в онкологической практике для этого типа новообразования, и интервалы оценки в этом протоколе являются подходящими для лечения заболевания.

[00731] Иммуногенность обычно оценивается для биологических препаратов; поэтому проводят стандартные тесты для выявления возможного присутствия специфических антител к энфортумабу ведотину.

[00732] Фармакокинетические оценки также часто используются в клинических исследованиях, чтобы помочь охарактеризовать взаимосвязь доза-воздействие-реакция.

[00733] Исследовательские измерения биомаркеров в образцах периферической крови позволяют коррелировать с фармакокинетической оценкой и широко используются в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

клинических исследованиях. Оценки, проведенные на опухолевой ткани до лечения, также распространены. Образцы биомаркеров как периферической крови, так и опухоли оценивают с использованием общепринятых стандартных тестов.

[00734] RC+PLND с лечебным намерением обычно осуществляется через 8-12 недель после постановки диагноза МIBC, что дает уникальную возможность протестировать новые периоперационные терапевтические подходы.

[00735] Патологическое снижение стадии (\leq pT1) до немышечно-инвазивного заболевания в ответ на NAC является общепризнанным биомаркером улучшенной OS и будет считаться подходящей конечной точкой для неoadьювантных исследований (Sonpavde 2009; Chism 2013).

6.1.8 Методы анализа данных

6.1.8.1 *Определение размера выборки*

[00736] В данное исследование может быть включено приблизительно 20 пациентов.

[00737] Размер выборки не основан на расчетах мощности для проверки формальной гипотезы, а выбран на основе точности оценки pCRR, характеризуемой 95% CI.

[00738] Для объема выборки из 20 пациентов и при условии, что pCRR составляет 30% или 40%, 2-сторонние 95% CI приведены ниже в таблице 13.

Таблица 13

pCRR	95% точный CI (n=20)	95% точный CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

6.1.8.2 *Определения конечной точки исследования*

(i) Частота полного патоморфологического ответа (pCRR)

[00739] pCRR определяется как доля пациентов, имеющих pCR. pCR определяется как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC+PLND.

(ii) Частота снижения патоморфологической стадии (pDSR)

[00740] pDSR определяется как доля пациентов с pDS. pDS определяется как пациенты с $<$ pT2 (включая pT0, pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND.

(iii) Выживаемость без признаков заболевания (DFS)

[00741] DFS определяется как время от исходного сканирования после RC до первого возникновения следующего:

- Местный или отдаленный рецидив, оцененный с помощью КТ или МРТ и/или биопсии; или

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

- Смерть по любой причине.

[00742] DFS рассчитывается только для пациентов, у которых подтверждено отсутствие заболевания на исходном уровне сканирования после RC.

(iv) **Бессобытийная выживаемость (EFS)**

[00743] EFS определяется как время от начала введения исследуемого препарата до первого возникновения любого из следующих явлений:

- Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключая хирургическое вмешательство с целью лечения до RC+PLND
- Неспособность пройти RC+PLND для участников с остаточным мышечно-инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием
- Макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND (хирург не может завершить операцию по лечению вследствие неоперабельной опухоли или недавно обнаруженного метастатического заболевания)
- Местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный с помощью КТ или МРТ и/или биопсии. Если биопсия невозможна вследствие безопасности участника, достаточно только КТ/МРТ
- Смерть от любой причины

[00744] Примечание. Второе первичное злокачественное новообразование, не связанное с уротелием, не считается явлением.

[00745] Данные EFS цензурируются, как описано ниже, для первичного анализа EFS:

- Пациенты, которые не отказываются от операции и не имеют каких-либо явлений EFS, цензурируются на дату последней оценки заболевания;
- Пациенты без заболевания, с NMIBC или неполной оценкой, которые отказываются от хирургического вмешательства, цензурируются при последней оценке заболевания до отказа от операции;
- Пациенты с остаточным MIBC или прогрессирующим заболеванием, которые отказываются от хирургического вмешательства, учитываются как явления. Пациенты, которые отказываются от хирургического вмешательства, но не проходят сканирование после скрининга, подвергаются цензурированию в день 1 исследования.

(v) **Общая выживаемость**

[00746] OS определяется как время от начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. При отсутствии подтверждения смерти OS цензурируется в последнюю

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

дату, когда известно, что пациент жив.

6.1.8.3 *Статистические и аналитические планы*

[00747] Статистические и аналитические планы, представленные ниже, обобщают более полные планы, которые должны быть подробно описаны в статистическом аналитическом плане (SAP). Изменение методов анализа данных, описанных в протоколе, требует внесения поправок в протокол только в том случае, если оно изменяет основную особенность протокола. SAP завершается до блокировки базы данных. Любые изменения методов, описанных в окончательном SAP, описаны и обоснованы в отчете о клиническом исследовании.

(i) Общие соображения

[00748] Ответ заболевания обобщается на основе ответа патологической опухоли во время RC+PLND на основе центральных патологоанатомических исследований.

[00749] В целом, представлены описательные статистические данные, которые включают количество наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимум и максимум для непрерывных переменных, а также количество и проценты (пропущенных) по категориям для категориальных переменных.

[00750] Если не указано иное, CI будет рассчитываться при двустороннем уровне 95%.

[00751] Двусторонний 95% точный CI с использованием методологии Клоппера-Пирсона (Clopper 1934) рассчитывается для частоты ответа, где это применимо (например, ORR, DCR, pCRR и pDSR).

[00752] Для конечных точек времени до явления среднее время выживаемости оценивают с использованием метода Каплана-Мейера; соответствующий 95% CI рассчитывают на основе комплементарного двойного логарифмического преобразования (Collett 1994).

[00753] Преобразования данных и деривации

[00754] Переменные времени, основанные на 2 датах, например, дате начала и дата окончания, рассчитываются как (дата окончания – дата начала + 1) (в днях), если иное не указано в разделе запланированного анализа.

[00755] Если в плане анализа не указано иное, исходные значения, используемые во всех анализах, являются самыми последними измерениями, не пропущенными до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[00756] Совокупности для анализа

[00757] Совокупность для анализа безопасности включала всех пациентов, которые

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

получали любое количество исследуемого лекарственного средства. Совокупность для анализа безопасности используется для всех анализов безопасности.

[00758] Совокупность для полного анализа (FAS) включает всех пациентов, включенных в исследование и получавших любое количество исследуемого лекарственного средства (энфортумаб ведотин или комбинированное средство). FAS используется для анализа конечных точек эффективности. Обратите внимание, что анализируемая популяция для pCR включает всех пациентов в FAS, за исключением пациентов без заболевания, которые отказываются от хирургического вмешательства. Совокупность для анализа в отношении pDS включает всех пациентов в FAS, которые подвергаются хирургическому вмешательству и имеют образец ткани, исследованный из RC+PLND. Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания обобщены на основе FAS.

[00759] Совокупность для анализа эффективности включает всех пациентов в FAS, у которых было по меньшей мере 2 оценки ответа после исходного уровня или которые прекратили лечение по любой причине. Совокупность для анализа эффективности используют для дополнительных анализов конечных точек эффективности.

[00760] Совокупность для анализа РК включает всех пациентов, которые получали энфортумаб ведотин и у которых был взят по меньшей мере 1 образец крови и проанализирован на концентрацию энфортумаб ведотина, ММАЕ или ТАв. Соответствующие записи о времени введения дозы и взятия образцов также должны быть доступны для всех концентраций энфортумаба ведотина, ММАЕ и ТАв. Совокупность для РК анализа используется для анализа РК параметров.

[00761] Дополнительные совокупности для анализа пациентов могут быть определены в SAP.

[00762] Исследование подгрупп

[00763] В качестве поискового анализа для выбранных конечных точек может быть проведен анализ подгрупп.

[00764] Сроки проведения анализов

[00765] Первичные анализы проводят после того, как все пациенты, получавшие лечение, завершили назначенные им в исследовании мероприятия и получили надлежащее последующее наблюдение за исследованием.

[00766] Могут быть определены дополнительные предельные даты и соответствующие блокировки базы данных, чтобы обеспечить более точную оценку конечных точек времени до явления.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(ii) **Расположение пациента**

[00767] Учет исследуемых пациентов по распределению сведен в таблицу, а количество пациентов в каждой совокупности для анализа обобщено по когортам и в целом. Пациенты, прекратившие введение исследуемого средства лечения, и пациенты, прекратившие участие в исследовании, обобщены с указанием причины прекращения или исключения для всех включенных в исследование пациентов.

(iii) **Характеристики пациентов**

[00768] Демографические данные и другие исходные характеристики обобщены с использованием FAS, по когортам и в целом. Подробная информация приведена в SAP.

(iv) **Анализ эффективности**

[00769] Первичный анализ конечных точек эффективности анализируется с использованием FAS, как определено в разделе 6.1.8.3. Дополнительные анализы конечных точек эффективности могут быть представлены с использованием совокупностей для анализов, пригодных для оценки эффективности.

[00770] Выполняют анализы pCRR, pDSR, DFS, EFS и OS.

[00771] Ключевой конечной точкой эффективности этого компонента исследования является pCRR на основе центрального патологоанатомического исследования. Наблюдаемый pCRR и 95% CI предоставляются с использованием методологии Клоппера-Пирсона по когортам.

[00772] pDSR на основе центрального патологоанатомического исследования является вторичной конечной точкой и анализируется аналогично, как указано выше.

[00773] Другие вторичные конечные точки, такие как DFS исследователем, EFS исследователем и OS, являются конечными точками времени до наступления события, и их анализируют с использованием методологии Каплана-Мейера, и графики Каплана-Мейера предоставляются по когортам. Подробная информация об алгоритме цензурирования представлена в SAP.

(v) **Фармакокинетические анализы и анализы АТА**

[00774] Концентрации ADC, MMAE и TAb энфортумаба ведотина обобщены с описательной статистикой в каждой временной точке отбора образцов для анализа РК. Параметры РК, включая без ограничения AUC, C_{max} и T_{max}, оценивали с помощью некомпартментного анализа и обобщали с помощью описательной статистики. Можно исследовать взаимосвязь между конечными точками РК и фармакодинамики, безопасностью или эффективностью.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00775] Частота АТА будет обобщена по визитам и когортам с использованием совокупности для анализа безопасности.

(vi) **Анализы исходов, зарегистрированных у пациентов**

[00776] Показатели завершения и соответствия для каждой оценки обобщают. Анализ PRO выполняют на популяции для анализа FAS. Если планируется какой-либо дополнительный анализ, он подробно описан в дополнительном SAP.

(vii) **Анализы на биомаркеры**

[00777] Изучают взаимосвязи параметров биомаркеров (например, значения до лечения, абсолютные и относительные изменения по сравнению с предварительным лечением) с эффективностью, безопасностью и параметрами РК. Связи и ассоциированные с ними данные, которые определены как представляющие интерес, обобщают. Подробности этих анализов описаны отдельно.

(viii) **Анализы безопасности**

[00778] Совокупность для анализа безопасности будет использоваться для обобщения всех конечных точек безопасности.

(a) **Степень экспозиции**

[00779] Обобщена продолжительность лечения, количество циклов, общая доза и интенсивность дозы. Модификации дозы также обобщены аналогичным образом. Подробная информация приведена в SAP.

(b) **Нежелательные явления**

[00780] Обзор АЕ предоставляет таблицу, по когортам и в целом, частоты всех АЕ, ТЕАЕ, связанных с лечением АЕ, АЕ степени 3 и выше, SAE, связанных с лечением SAE, летальных исходов и АЕ, приведших к прекращению лечения в рамках исследования. АЕ определяют как возникшие после начала лечения, если они возникли впервые или ухудшились после введения исследуемого средства лечения.

[00781] АЕ перечислены и обобщены в Медицинском словаре терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA), предпочтительный термин, степень тяжести и связь с исследуемым лекарственным средством. В случае многократного появления одного и того же АЕ с одним и тем же предпочтительным термином у 1 пациента, АЕ подсчитывают один раз как возникновение. Частота возникновения АЕ сведена в таблицу по предпочтительным терминам и когортам. АЕ, приводящие к преждевременному прекращению введения исследуемого лекарственного средства, обобщают и перечисляют таким же образом.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(с) Смерти и серьезные нежелательные явления

[00782] SAE перечислены и обобщены таким же образом, как и все АЕ. Перечислены явления с летальным исходом.

(d) Клинические лабораторные результаты

[00783] Лабораторные показатели (например, биохимический анализ крови, общий анализ крови и анализ мочи с рефлексивным микроскопическим анализом) могут быть представлены графически в зависимости от визита. Обобщенная статистика может быть сведена в таблицу по мере необходимости в зависимости от запланированного визита. Лабораторные значения перечислены со степенью согласно NCI CTCAE версии 4.03 и помечены, когда значения выходят за пределы нормального референтного диапазона.

(e) **Другие анализы безопасности**

[00784] Основные показатели жизнедеятельности

[00785] При необходимости обобщенные статистические данные и изменения от исходного уровня и/или до и после введения дозы могут быть сведены в таблицу.

[00786] Состояние ECOG

[00787] Статус по шкале ECOG обобщается для каждого визита. Сдвиги от исходного уровня к лучшему и худшему показателю после исходного уровня могут быть сведены в таблицу по когортам и в целом.

[00788] ЭКГ

[00789] Состояние ЭКГ (нормальное, отклоняющееся от нормы клинически значимое или отклоняющееся от нормы, не являющееся клинически значимым) может быть обобщено для каждой запланированной и незапланированной ЭКГ, а сдвиги от исходного уровня могут быть сведены в таблицу по когортам и в целом.

(ix) **Промежуточный анализ**

[00790] Промежуточный анализ не планируется.

6.1.9 Список сокращений и описание терминов

[00791] ACS Американское онкологическое общество

[00792] ADC конъюгат антитела и лекарственного средства

[00793] АЕ нежелательное явление

[00794] AESI нежелательное явление, представляющее особый интерес

[00795] ALT аланинаминотрансфераза

[00796] ANC абсолютное количество нейтрофилов

[00797] aPTT активированное частичное тромбопластиновое время

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00798]	ASCO	Американское общество клинической онкологии
[00799]	AST	аспартатаминотрансфераза
[00800]	ASTRO	Американское общество радиационной онкологии
[00801]	ATA	антитела к терапевтическому средству
[00802]	AUA	Американская урологическая ассоциация
[00803]	AUC	площадь под кривой
[00804]	BCG	бацилла Кальмета-Герена
[00805]	BICR	заслепленное независимое центральное исследование
[00806]	BPI-SF	краткая форма краткого опросника боли
[00807]	BSA	площадь поверхности тела
[00808]	карбоплатин	цис-диаммин (циклобутан-1,1-дикарбоксилато)платина
[00809]	CBC	общий анализ крови
[00810]	cCR	клинический полный ответ
[00811]	CFR	Свод федеральных правил
[00812]	CI	доверительный интервал
[00813]	цисплатин	цис-диамминдихлорплатин (II)
[00814]	ЦНС	центральная нервная система
[00815]	CPI	ингибитор контрольной точки
[00816]	CR	полный ответ
[00817]	CrCl	клиренс креатинина
[00818]	CRF	форма истории болезни
[00819]	КТ	компьютерная томография
[00820]	CTLA-4	белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами
[00821]	DE	DLT-оцениваемый
[00822]	DCR	частота контроля заболевания
[00823]	DFS	выживаемость без признаков заболевания
[00824]	DLT	дозолимитирующая токсичность
[00825]	DOR	продолжительность ответа
[00826]	ECD	внеклеточный домен
[00827]	ЭКГ	электрокардиограмма
[00828]	ECHO	трансторакальная эхокардиограмма
[00829]	ECOG	Восточная кооперативная онкологическая группа
[00830]	eCRF	электронная форма отчета о болезни

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00831]	EFS	бессобытийная выживаемость
[00832]	EORTC	Европейская организация по исследованию и лечению рака
[00833]	EOT	конец лечения
[00834]	EQ-5D	5-значный EuroQol
[00835]	EV	энфортумаб ведотин
[00836]	EV Mono	монотерапия энфортумабом ведотином
[00837]	FAS	полная совокупность для анализа
[00838]	HbA1c	гемоглобин A1c
[00839]	ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
[00840]	HRU	использование медицинских ресурсов
[00841]	ICH	международный совет по гармонизации
[00842]	iCPD	подтвержденное прогрессирование заболевания на основании рекомендаций iRECIST
[00843]	IEC	независимый комитет по этике
[00844]	Ig	иммуноглобулин
[00845]	ИГХ	иммуногистохимия
[00846]	imAE	иммуноопосредованное нежелательное явление
[00847]	IND	исследовательский новый препарат
[00848]	INR	международное нормализованное отношение
[00849]	IRB	институциональный наблюдательный совет
[00850]	iRECIST	модифицированный RECIST 1.1 для иммунных терапевтических средств
[00851]	IRR	инфузионная реакция
[00852]	iUPD	неподтвержденное прогрессирующее заболевание (на основе рекомендаций iRECIST)
[00853]	IV	внутривенный
[00854]	LFT	тест функции печени
[00855]	M-CAVI	метотрексат/карбоплатин/винбластин
[00856]	MDRD	модификация диеты при заболевании почек
[00857]	MIBC	мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
[00858]	MMAE	мометилауристатин E
[00859]	MRI	магнитно-резонансная томография
[00860]	MTD	максимальная переносимая доза

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00861]	MVAC	метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин
[00862]	NAC	неoadъювантная химиотерапия
[00863]	NCI CTCAE	общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака
[00864]	NGS	секвенирование следующего поколения
[00865]	NMIBC	немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
[00866]	NYHA	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
[00867]	ORR	частота объективного ответа
[00868]	OS	общая выживаемость
[00869]	PBMC	моноклеарные клетки периферической крови
[00870]	pCR	патологический полный ответ
[00871]	pCRR	частота полного патоморфологического ответа
[00872]	PD	прогрессирующее заболевание
[00873]	PD-1	белок запрограммированной клеточной смерти 1
[00874]	PD-L1	лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 1
[00875]	PD-L2	лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 2
[00876]	pDS	патологическое снижение стадии
[00877]	pDSR	частота снижения патоморфологической стадии
[00878]	Pembro	пембролизумаб
[00879]	PFS	выживаемость без прогрессирования
[00880]	PFS2	выживаемость без прогрессирования при последующей терапии
[00881]	PK	фармакокинетика
[00882]	PLND	диссекция тазовых лимфатических узлов
[00883]	PR	частичный ответ
[00884]	PRO	отчет пациента о результате
[00885]	PSA	простатспецифический антиген
[00886]	PT	протромбиновое время
[00887]	PTT	частичное тромбопластиновое время
[00888]	QLQ-C30	оценка Core QoL
[00889]	QoL	качество жизни
[00890]	Q2W	каждые 2 недели
[00891]	Q3W	каждые 3 недели
[00892]	RC	радикальная цистэктомия

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[00893] RC+PLND	радикальная цистэктомия и диссекция тазовых лимфатических узлов
[00894] RECIST	критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1
[00895] SAE	серьезное нежелательное явление
[00896] SAP	план статистического анализа
[00897] SD	стабильное заболевание
[00898] SDRIFE	симметричная лекарственная интертригинозная и сгибательная экзантема
[00899] SJS	синдром Стивенса-Джонсона
[00900] SMC	Комитет по мониторингу безопасности
[00901] SOC	стандартная терапия
[00902] SUO	Общество урологической онкологии
[00903] TAb	общее антитело
[00904] T1DM	сахарный диабет 1 типа
[00905] TEAE	нежелательное явление, возникающее при лечении
[00906] TEN	токсический эпидермальный некролиз
[00907] TME	микроокружение опухоли
[00908] TURBT	трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря
[00909] ULN	верхняя граница нормы
[00910] USP	Фармакопея США

Таблица 14 График процедур

		Скрининг/исходный уровень		Включение в исследование	Каждый 3-недельный цикл				RC	EOT	Последующее наблюдение ^W	Долгосрочное наблюдение ^X	
		от Д -28 до 1	от Д -7 до 1		Д1	Д8	Д15	До RC					
	День			В течение 1-2 дней после первой дозы	Д1	Д8	Д15	До RC		30-37 дней после RC ^B	Каждые 12 недель в первые 2 года, а затем каждые 24 недели	Каждые 24 недели	
	Окно визита				±2 д ^C	+1 д	±1 д	≤4 недели до RC			±14 д	±14 д	
Скрининг/исходные оценки	Включение/исключение, анамнез	X		Отправить подтверждение по началу лечения									
	Информированное согласие	X											
	Инициировать забор образца опухоли из TURBT ^{D,E}	X											
	Полное обследование глаз	X											
	Сканирование головного мозга при клинических	X							X			X	

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ
к ответу на запрос от 22.10.2024

	Скрининг/исходный уровень	Включение в исследование	Каждый 3-недельный цикл				RC	EOT	Последующее наблюдение ^W	Долгосрочное наблюдение ^X
			от Д -28 до 1	от Д -7 до 1	В течение 1-2 дней после первой дозы	Д1				
День								Каждые 12 недель в первые 2 года, а затем каждые 24 недели	Каждые 24 недели	
Окно визита				±2 д ^C	+1 д	±1 д	≤4 недели до RC		±14 д	
показаниях ^F										
Сканирование костей при клинических показаниях ^F	X						X	X		
INR/PT/PTT		X								
Серология поверхностного антигена гепатита В и корового антитела против гепатита В	X									
Серология антител к гепатиту С	X									
НbA1c ^G	X									
Общий анализ мочи с рефлексивным микроскопическим анализом	X									
Тест на беременность (моча или сыворотка крови; только для женщин детородного возраста) ^H		X					X			
Оценки безопасности	Физикальный осмотр (включая вес)		X		X ^U			X	X ^K	
	Рост		X							
	Основные показатели жизнедеятельности		X		X ^U	X ^J		X		
	СВС с лейкоцитарной формулой ^{LM}		X		X ^U	X ^J	X	X		
	Биохимическая панель сыворотки крови ^{LM}		X		X ^{U,N}	X ^{LN}	X	X		
	CrCl		X							
	Функциональные тесты щитовидной железы	X			X ^U			X		
	Общий статус по шкале ECOG		X		X ^U			X	X	
	ЭКГ ^O		X					X		
	Трансторакальная ECHO ^Z		X							
	Проверка с помощью щелевой лампы							X ^P		
Сопутствующие лекарственные препараты	Связано с процедурами исследования ^Q			Для AE: собирайте данные с дня 1 (до введения дозы) до RC, через 90 дней после последней дозы, при досрочном прекращении лечения или во время визита EOT, в зависимости от того, что наступит позже. От дня RC до визита EOT необходимо сообщать обо всех						
Сбор данных о нежелательных явлениях										

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ
к ответу на запрос от 22.10.2024

		Скрининг/исходный уровень		Включение в исследование	Каждый 3-недельный цикл				RC	ЕОТ	Последующее наблюдение ^W	Долгосрочное наблюдение ^X
		от Д -28 до 1	от Д -7 до 1		В течение 1-2 дней после первой дозы	Д1	Д8	Д15				
День										30-37 дней после RC ^B	Каждые 12 недель в первые 2 года, а затем каждые 24 недели	Каждые 24 недели
Окно визита					±2 д ^C	+1 д	±1 д	≤4 недели до RC			±14 д	±14 д
					связанных явлений степени 3 (исследуемое лекарственное средство) или связанных SAE. Необходимо сообщать о SAE, возникающих после отчетного периода по безопасности, которые оцениваются как связанные с исследуемым средством или RC+PLND. Некоторые несерьезные АЕ, представляющие клинический интерес (АЕCI), могут наблюдаться до разрешения, возвращения к исходному уровню или закрытия исследования, в зависимости от того, что наступит позже.							
Лечение ^Y	Введение энфортумаба ведотина ^R				X	X						
PK/иммуногенность/биомаркер	Сбор образцов крови, мочи, тканей	См. таблицы PK, АТА и биомаркеров для получения подробной информации о сборе образцов ^A										
Оценка ответа	Визуализация ^S	X						X ^S		X ^{AA}	X ^S	
	Патологическая оценка во время RC								X			
	Статус выживаемости ^T											X ^T
Другие оценки	Интервью с пациентом при выходе из исследования							X ^U		X ^V		

A См. таблицу 19 касательно сбора образцов PK, АТА и биомаркеров.

B Визиты ЕОТ должны происходить в течение 30-37 дней после завершения пациентом всех необходимых мероприятий исследования (мероприятие исследования включает RC+PLND) или прекращения до завершения всех необходимых мероприятий исследования. Оценки ЕОТ должны проводиться до начала новой терапии рака, за исключением обследования с помощью щелевой лампы (обследования с помощью щелевой лампы должны проводиться через ≥4 недели после последней дозы). Если оценки ЕОТ завершены до 30 дней после последнего мероприятия в исследовании, с пациентом свяжутся по телефону через 30-37 дней после последней даты мероприятия в исследовании для завершения последующего наблюдения за безопасностью и оценки АЕ.

C Окно применяется к циклу 2+.

D В течение 90 дней до цикла 1 дня 1. Данная ткань также будет отправлена для ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

определения PD-L1 с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ).

Е Инвазивная опухолевая ткань, полученная во время первоначального диагноза пациента для исследований биомаркеров. Образцы должны быть доступны для участия в исследовании. Предпочтителен блок опухоли. Если опухолевый блок недоступен, приемлемы предметные стекла.

F Повторялись по клиническим показаниям на протяжении всего исследования.

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

H Анализ сыворотки крови или мочи на беременность для женщин детородного возраста. Оценка исходного уровня от дня -3 до дня 1. Анализ сыворотки крови или мочи на беременность. Не требуется для цикла 1, если базовая оценка проводится в течение 7 дней. Повторяйте каждый месяц (± 1 неделя) в течение 6 месяцев после ЕОТ. Тест на беременность может быть проведен в течение 1 дня до введения исследуемого лекарственного средства.

I Не требуется для цикла 1, если оценки исходного уровня выполняются в течение 1 дня.

J Процедуры следует проводить до введения дозы. У пациентов, окончательно прекративших лечение энфортумабом ведотином, не будут регистрироваться основные показатели жизнедеятельности в день 8.

K Последующее физическое обследование не включает измерение веса.

L Аномальные лабораторные значения, которые являются клинически значимыми, будут подтверждены в течение 1 дня в течение цикла 1 по клиническим показаниям.

M Лабораторные анализы для оценки безопасности могут быть собраны за 1 день до введения дозы.

N Убедитесь, что уровень глюкозы в крови составляет <250 мг/дл до введения дозы. Пациенты с диабетом должны пройти тестирование в клинике, а уровень глюкозы в крови должен быть <250 мг/дл до введения дозы. Использование инсулина разрешено в рамках стандартной терапии.

O Для всех пациентов будут выполнены оценки стандартной ЭКГ на исходном уровне/ЕОТ.

P Требуется только для пациентов, которые испытывают АЕ со стороны роговицы во время исследования; должно быть выполнено ≥ 4 недель после введения последней дозы.

Q С момента получения информированного согласия.

R Между дозами энфортумаба ведотина должна пройти по меньшей мере 1 неделя.

S Исходная рентгенографическая скрининговая оценка будет проводиться с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза. Если контрастные вещества противопоказаны, обратитесь к текущим Рекомендациям по получению визуализации (раздел 6.1.12) для получения информации о предпочтительных вариантах сканирования и контрастирования. Рестадирование будет проводиться с использованием тех же рентгенологических методов за ≤ 4 недель до RC. Сканирование до RC должно быть рассмотрено до RC+PLND. RC+PLND с лечебным намерением должно произойти между неделями 4 и 12 после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Последующие сканирования должны проводиться каждые 12 недель (± 14 дней) (на основе даты RC+PLND) в течение первых 2 лет, а затем каждые 24 недели (± 14 дней) до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

T Свяжитесь с пациентом для получения информации о статусе выживаемости, статусе заболевания и сбора последующей информации о противоопухолевом лечении до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

U Интервью с пациентом (необязательно) будет проведено, когда пациент завершит последний цикл, но перед хирургическим вмешательством.

V Интервью (необязательно) должно быть проведено во время EOT или во время досрочного прекращения лечения, в зависимости от того, что наступит раньше.

W Последующее наблюдение будет проводиться каждые 12 недель (± 14 дней) в первые 2 года (на основе даты RC+PLND) до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Через 2 года после начала исследования частота визитов, включая оценки ответа, будет снижаться до каждые 24 недели (± 14 дней). С пациентами будут связываться каждые 24 недели (± 14 дней) после RC+PLND для получения статуса выживаемости и сбора последующей информации о противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

X Пациенты будут связываться каждые 24 недели (± 14 дней) после RC+PLND для получения статуса выживаемости и сбора последующей информации о противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Y Проанализируйте результаты всех местных лабораторных анализов до введения исследуемого лекарственного средства, чтобы определить, следует ли приступать к введению

дозы или требуется ли изменение дозы. Если имеется АЕ, препятствующие введению дозы в день 1 любого цикла (цикл 2+), введение дозы должно быть отложено, но не устранено. Если лекарственное средство не будет окончательно отменено, если одно лекарственное средство будет сохранено, все лекарственные средства должны быть сохранены. Если имеется АЕ, которые не разрешаются в течение 2 дней после запланированной дозы для дня 8 любого цикла, то эту дозу следует исключить. Если доза в день 8 исключена, образцы для РК все равно должны быть отобраны (для применимых циклов). У пациентов, окончательно прекративших лечение энфортумабом ведотином, не будут регистрироваться основные показатели жизнедеятельности в день 8.

Z Трансторакальная эхокардиограмма требуется субъектам с сердечной недостаточностью класса III по NYHA или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значительными заболеваниями сердца.

AA Визуализация в ЕОТ для пациентов, которые не вступают в последующее наблюдение после RC+PLND (но вступают в долгосрочное наблюдение), должна быть выполнена в течение 4 недель после последнего мероприятия в исследовании. Если визуализация в ЕОТ завершена, последующие сканирования должны основываться на графике визуализации, указанном в протоколе.

Таблица 15 Обобщение критериев RECIST (версия 1.1)

Критерии оценки ответа при солидных опухолях	
Термин	Определение
Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм.
Частичный ответ (PR)	$\geq 30\%$ уменьшение суммы диаметров поражений-мишеней, принимая за основу исходные суммарные диаметры.
Прогрессирующее заболевание (PD)	По меньшей мере, 20% увеличение суммы диаметров целевых очагов поражения, принимая за основу наименьшую сумму диаметров в исследовании (это включает сумму на исходном уровне, если она является наименьшей в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20 %, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее чем на 5 мм. Появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием.

 Критерии оценки ответа при солидных опухолях

Термин	Определение
Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая во внимание наименьшие суммарные диаметры во время исследования.
Измеримое(ые) поражение(я)	Необходимо точно измерить в по меньшей мере 1 измерении (необходимо записать самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером 10 мм с помощью КТ/МРТ-сканирования (толщина среза КТ не более 5 мм) (максимум 5 поражений, не более 2 на место, не менее 10 мм по длинной оси [или 15 мм по короткой оси для узловых поражений]). Лимфатический узел должен составлять ≥ 15 мм по короткой оси при оценке с помощью КТ/МРТ, чтобы его можно было измерить.

На основе RECIST версии 1.1 (Eisenhauer 2009).

[00911] Ответ (CR или PR) считается подтвержденным, если следующая оценка заболевания (через по меньшей мере 4-5 недель после первоначального ответа) все еще показывает ответ (CR или PR). В случаях, когда за начальным ответом следует SD, считается подтвержденным, если за SD впоследствии следует PR или CR. Например, если у пациента был PR на неделе 9, SD на неделе 14 и PR на неделе 18, этот PR считается подтвержденным.

[00912] Идентификация поражения на исходном уровне

[00913] Когда на исходном уровне присутствует более одного измеримого поражения, все поражения, вплоть до максимум пяти поражений (и максимум двух поражений на орган), репрезентативные для всех пораженных органов, должны быть идентифицированы как целевые поражения и регистрироваться и измеряться на исходном уровне. Целевые поражения должны выбираться на основе их размера (поражения с наибольшим диаметром), быть репрезентативными для всех вовлеченных, но, кроме того, должны быть такими, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям (поражения костей не должны выбираться в качестве целевого поражения). Может случиться так, что в некоторых случаях наибольшее поражение не поддается воспроизводимому измерению, и в этом случае следует выбрать следующее наибольшее поражение, которое может быть измерено воспроизводимо. Поражения мочевого пузыря, обнаруженные на КТ/МРТ, могут

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

быть выбраны в качестве целевых поражений, при условии, что рентгенолог считает, что поражение(я) позволяет проводить воспроизводимые измерения в точках времени после исходного уровня, и поражения были измерены с адекватным растяжением мочевого пузыря. На протяжении всего введения исследуемого средства лечения следует использовать один и тот же метод визуализации.

[00914] Патологические лимфатические узлы, которые определяются как измеримые и могут быть идентифицированы как целевые поражения, должны соответствовать критерию короткой оси ≥ 15 мм при сканировании с помощью КТ или МРТ. Все другие патологические узлы (с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует рассматривать как нецелевые поражения. Лимфатические узлы с короткой осью < 10 мм считаются непатологическими и не должны регистрироваться или отслеживаться. Все другие поражения (или участки заболевания), включая патологические лимфатические узлы, должны быть идентифицированы как нецелевые поражения и также должны регистрироваться на исходном уровне.

Таблица 16 Преобразование шкал функционального статуса

Карновски		Лански		ECOG	
Процент	Описание	Процент	Описание	Балл	Описание
100	В норме, жалоб нет, признаков заболевания нет.	100	Полностью активен, нормальный.	0	Нормальная активность. Полностью активен,
90	Способен вести обычную деятельность; незначительные признаки или симптомы заболевания.	90	Незначительные ограничения в физически напряженной деятельности.		способен выполнять все функции до заболевания без ограничений
80	Нормальная деятельность с усилием; некоторые признаки или симптомы	80	Активен, но быстрее утомляется.	1	Симптомы, но амбулаторные. Ограничен в физически напряженной деятельности, но

	заболевания.				амбулаторно, и
70	Заботится о себе, не может вести нормальную деятельность или заниматься активной работой.	70	Как большее ограничение игровой деятельности, так и меньше времени, проводимого в ней.		способен выполнять работу легкого или сидячего характера (например, легкая работа по дому, офисная работа).
60	Время от времени нуждается в помощи, но способен удовлетворить большинство своих потребностей.	60	Вверх и вниз, но 2 минимальная активная игра; занимается более спокойными делами.	2	В постели <50% времени. Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какие-либо рабочие действия.
50	Требуется значительная помощь и частая медицинская помощь.	50	Одевается, но большую часть дня лежит без дела; нет активной игры; способен участвовать во всех тихих активных играх и мероприятиях.		Бодрствование и более 50% времени бодрствования.
40	Инвалид, требует особого ухода и помощи.	40	В основном в постели, участвует в спокойных занятиях.	3	В постели >50% времени. Способен только к ограниченному уходу за собой,

30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация. Смерть не близка.	30	В постели нуждается в помощи даже для спокойной игры.		прикован к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
20	Очень болен, показана госпитализация. Смерть не близка.	20	Часто спит, игра полностью ограничивается очень пассивной деятельностью.	4	Прикован к постели на 100%. Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием.
10	Умиряющие, фатальные процессы быстро прогрессируют.	10	Не играет, не встает с постели.		Полностью прикован к постели или креслу.
0	Смерть.	0	Смерть.	5	Смерть.

6.1.10 Нью-Йоркская кардиологическая классификация

[00915] Функционально-терапевтическая классификация назначения физической активности кардиологическим больным

[00916] Класс I: пациенты без ограничения активности; они не страдают от симптомов обычной деятельности.

[00917] Класс II: пациенты с легким, умеренным ограничением активности; им комфортно в покое или при легкой физической нагрузке.

[00918] Класс III: пациенты с выраженным ограничением активности; им комфортно только в покое.

[00919] Класс IV: пациенты, которые должны находиться в полном покое, прикованы к постели или стулу; любая физическая активность вызывает дискомфорт, симптомы проявляются в состоянии покоя.

[00920] Источник в Интернете:
http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp

6.1.11 Мониторинг и оценка безопасности печени

[00921] Следующие рекомендации взяты из Руководства для промышленности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) под названием « Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation» выпущено в июле 2009 г.

[00922] Любой пациент с повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ULN) или билирубина >2 раз по сравнению с ULN должен пройти детальное исследование ферментов печени (включая по меньшей мере аланинаминотрансферазу (ALT), аспартатаминотрансферазу (AST), щелочную фосфатазу (ALP) и общий билирубин (TBL)). Чтобы подтвердить отклонение от нормы, тестирование следует повторить в течение 72 часов с момента уведомления о результатах теста.

[00923] **Описание аномалий печени:**

[00924] Подтвержденные нарушения функции печени будут характеризоваться как умеренные и тяжелые:

[00925] **Умеренное:**

- ALT или AST $>3 \times$ ULN **ИЛИ** общий билирубин $>2 \times$ ULN

[00926] **Тяжелое:**

- ALT или AST $>3 \times$ ULN **И** общий билирубин $>2 \times$ ULN (* См. описание закона Хая ниже)
- ALT или AST $> 8 \times$ ULN
- ALT или AST $> 5 \times$ ULN более 2 недель
- ALT или AST $> 3 \times$ ULN и Международное нормализованное отношение (INR) $> 1,5$ (если тестирование INR применимо/оценивается).
- ALT или AST $>3 \times$ ULN с появлением симптомов, указывающих на повреждение печени (например, боль или болезненность в правом подреберье) и/или эозинофилии ($> 5 \%$)

[00927] Исследователь может определить, что результаты нарушения функции печени, отличные от описанных выше, могут квалифицироваться как умеренные или тяжелые нарушения и требуют дополнительного мониторинга и последующего наблюдения.

[00928] *Закон Хая: Лекарственная желтуха, вызванная гепатоцеллюлярным повреждением, без значимого обструктивного компонента, имеет высокий процент неблагоприятных исходов, от 10 до 50 % смертности (или трансплантации). 2 «требования» для закона Хая: 1) Доказательства того, что лекарственное средство может вызвать поражение печени, обычно проявляющееся повышением уровня трансаминаз выше $3 \times$

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

ULN («повышение уровня $2 \times$ ULN слишком часто встречается у леченных и нелеченых пациентов, чтобы их можно было различить»). 2) Случаи повышения уровня билирубина (по меньшей мере, в 2 раза выше ULN) с одновременным повышением уровня трансаминаз не менее чем в 3 раза выше ULN и без признаков обструкции внутри- или внепеченочного билирубина (повышение ALP) или синдрома Жильбера (Temple *et al.*, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2006);15(4): 241-3.).

[00929] Последующие процедуры

[00930] Подтвержденные умеренные и тяжелые нарушения функции печени должны быть тщательно охарактеризованы путем получения соответствующих консультаций специалистов, сбора подробного соответствующего анамнеза, физического осмотра и лабораторных анализов. Пациенты с подтвержденными аномальными результатами тестирования функции печени должны находиться под наблюдением, как описано ниже.

[00931] Подтвержденные умеренно аномальные тесты функции печени (LFT) следует повторять 2–3 раза в неделю, а затем еженедельно или реже, если аномалии стабилизируются или прием исследуемого лекарственного средства был прекращен, а у субъекта отсутствуют симптомы.

[00932] Тяжелые нарушения функции печени, как определено выше, при отсутствии другой этиологии могут рассматриваться как важное медицинское явление и могут быть зарегистрированы как SAE. Следует связаться со спонсором и проинформировать его обо всех пациентах, у которых наблюдаются тяжелые нарушения функции печени, возможно связанные с приемом исследуемого лекарственного средства.

[00933] Для дальнейшей оценки патологических результатов лабораторных исследований печени исследователю рекомендуется:

- Получите более подробную историю симптомов и предшествующих или сопутствующих заболеваний. Следует отметить такие заболевания и состояния, как гипотензивные явления и декомпенсированные заболевания сердца, которые могут привести к вторичным нарушениям функции печени. Неалкогольный стеатогепатит наблюдается у пациентов с ожирением, гиперлиппротеинемией и/или диабетом и может быть связан с колебаниями уровня аминотрансферазы.
- Получите информацию о сопутствующем употреблении лекарственных средств (включая лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, дополнительные и альтернативные лекарственные средства), употреблении алкоголя, рекреационных лекарственных средств и специальных диетах.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

- Получить историю воздействия химических агентов окружающей среды.
- В зависимости от анамнеза пациента могут быть уместны другие тесты, в том числе:
 - Острый вирусный гепатит (А, В, С, D, Е или другие инфекционные агенты),
 - УЗИ или другая визуализация для оценки заболевания желчевыводящих путей,
 - Другие лабораторные исследования, включая INR, прямой билирубин.
- Подумайте о консультациях гастроэнтеролога или гепатолога.

[00934] Проведите дополнительное тестирование по решению исследователя для дальнейшей оценки возможной этиологии. См. раздел 6.1.6.2(iii) для рекомендаций по прекращению лечения, связанных с безопасностью для печени.

6.1.12 Рекомендации по получению изображений

[00935] **Скрининговые сканирования в порядке убывания следующих параметров:**

1. КТ грудной клетки и КТ-урограмма брюшной полости и таза с IV контрастированием
2. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ-урограмма брюшной полости и таза с IV контрастированием гадолинием (если йодированное контрастирование противопоказано с медицинской точки зрения)

[00936] **Сканирование после цистэктомии в порядке убывания предпочтения следующего:**

1. КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с пероральным и IV контрастированием
2. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ брюшной полости-таза с IV контрастированием гадолинием (если йодированное контрастирование противопоказано с медицинской точки зрения)
3. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ брюшной полости-таза без IV контрастирования гадолинием (если йодированное контрастирование и контрастирование гадолинием противопоказаны с медицинской точки зрения)
4. МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с IV контрастированием гадолинием
5. КТ грудной клетки, брюшной полости и таза без IV контрастирования (рекомендуется пероральное контрастирование) (если у пациента имеются противопоказания к йодированному контрастированию и МРТ)

[00937] **Сканирование головного мозга (при наличии клинических показаний) в порядке убывания следующих параметров:**

1. МРТ головного мозга с IV введением гадолиния
2. КТ головного мозга с IV контрастированием (если гадолиний и/или МРТ

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

противопоказаны с медицинской точки зрения)

3. МРТ головного мозга без IV введения гадолиния (если гадолиний противопоказан с медицинской точки зрения)

4. КТ головного мозга без IV контрастирования (если гадолиний противопоказан с медицинской точки зрения)

[00938] Модальность визуализации, анатомический охват и параметры сбора данных должны оставаться неизменными во всех визитах визуализации для каждого пациента.

6.1.13 Хирургическое вмешательство

[00939] Рекомендации по хирургическому вмешательству:

[00940] Хирургический подход к RC+PLND (например, открытый, лапароскопический с помощью робота) и отведению мочи (например, подвздошный канал, новый мочевого пузырь) осуществляется по усмотрению лечащего уролога и участника.

[00941] RC+PLND выполняются в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO* следующим образом:

[00942] «При выполнении стандартной радикальной цистэктомии клиницисты должны удалить мочевой пузырь, предстательную железу и семенные пузырьки у мужчин и должны удалить мочевой пузырь, матку, фаллопиевы трубы, яичники и переднюю стенку влагалища у женщин. При выполнении двусторонней тазовой лимфаденэктомии врачи должны удалить, как минимум, наружные и внутренние подвздошные и запирающие лимфатические узлы (стандартная лимфаденэктомия)». В случае реконструкции новообразования мочевого пузыря может быть разрешено сохранение женских половых органов на основе стандарта лечения и суждения лечащего уролога. Любое отклонение от этого руководства должно быть задокументировано в медицинской карте и eCRF.

[00943] Все послеоперационные осложнения регистрируются и классифицируются, если применимо, так же, как и другие АЕ (CTCAE версии 4.0), и определяются исследователем и/или хирургом как послеоперационные осложнения.

[00944] * [https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-(2017)).

6.1.14 Руководство по контрацепции

[00945] Для целей настоящего руководства полное воздержание, если оно соответствует предпочтительному образу жизни пациента, является приемлемой формой контрацепции. Полное воздержание определяется как воздержание, начинающееся с момента информированного согласия и продолжающееся на протяжении всего исследования и до

окончания системного воздействия (через по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства).

[00946] Приемлемые методы высокоэффективного контроля над рождаемостью (предотвращение зачатия)

[00947] Пациенты, обладающие детородным потенциалом или чьи партнеры обладают детородным потенциалом и которые ведут половую жизнь таким образом, что это может привести к беременности, могут выбрать любой из следующих ДВУХ методов (см. ниже приемлемые комбинации):

- Гормональные методы контрацепции (за исключением пиллюль, содержащих только прогестин; метод должен быть связан с ингибированием овуляции), если это не противопоказано
- Внутриматочная спираль с частотой неудач <1%
- Перевязка труб
- Вазэктомия (по меньшей мере 90 дней от даты хирургического вмешательства с анализом спермы, документирующим азооспермию)
- Барьерный метод (мужской или женский презерватив со спермицидом или без него, цервикальный колпачок со спермицидом или без него, диафрагма со спермицидом или без него)
- Лицо, способное к деторождению, определяется как любая рожденная женщина, которая испытала менархе и которая не перенесла хирургическую стерилизацию (например, гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию) или не завершила менопаузу. Клинически менопауза определяется как 12-месячная аменорея у человека, рожденного женщиной, старше 45 лет, при отсутствии других биологических, физиологических или фармакологических причин.
- Барьерный метод следует использовать только с высокоэффективным методом контроля над рождаемостью, который не является барьерным методом. Барьерные методы, включая метод двойного барьера, не считаются высокоэффективными мерами контрацепции (см. неприемлемые методы контрацепции).

[00948] Приемлемые комбинации методов контрацепции включают гормональный метод и вазэктомию, гормональный метод и барьерный метод, внутриматочную спираль и вазэктомию, внутриматочную спираль и барьерный метод, перевязку и вазэктомию маточных труб, а также перевязку маточных труб и барьерный метод.

[00949] Приемлемыми методами предупреждения вторичного воздействия семенной

жидкости являются следующие: вариант 1 - мужской презерватив (со спермицидом или без него) и цервикальный колпачок и вариант 2 – мужской презерватив (со спермицидом или без него) и диафрагма. Субъекты, рожденные мужчинами, и ведущие половую жизнь с беременной или кормящей грудью женщиной, должны использовать контрацептивы, указанные в вариантах 1 или 2.

[00950] Недопустимые методы контрацепции включают периодическое воздержание, только спермициды, отсутствие метода, таблетки, содержащие только прогестин, отмену, одновременное использование женских и мужских презервативов, только календарные и барьерные методы (включая двойные барьерные методы).

6.2 Пример 2. Противоопухолевая активность неоадьювантной монотерапии энфортумабом ведотином (EV) у пациентов с мышечно-инвазивным раком уротелия (MIBC), не соответствующих критериям лечения цисплатином, в исследовании фазы 1b/2 (когорта H)

6.2.1 Предпосылки

[00951] До 25% всех пациентов с диагностированным раком уротелия имеют мышечно-инвазивное заболевание, для которых риск прогрессирования или метастазирования является значительным. Было показано, что неоадьювантная химиотерапия до радикальной цистэктомии и диссекции тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) продлевает общую выживаемость у пациентов, которые соответствуют критериям лечения цисплатином (цис). Стандартная терапия (SOC) для пациентов, не соответствующих критериям лечения цисплатином, перенесших операцию, не включает неоадьювантную терапию. Таким образом, безопасная и эффективная неоадьювантная терапия является неудовлетворенной потребностью пациентов с мышечно-инвазивным раком уротелия (MIBC), не соответствующих критериям лечения цисплатином. Энфортумаб ведотин (EV) представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, направленный на нектин-4, который высоко экспрессируется при раке уротелия, и было показано, что он приносит пользу пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком уротелия в исследованиях фазы II и III, включая пациентов, не соответствующих критериям лечения цисплатином.

6.2.2 Способы

[00952] Способы для данного раздела 6.2 (пример 2) были такими, как описано в разделе 6.1 (пример 1). Вкратце, как описано в разделе 6.1 (пример 1), пациентов с не соответствующими критериям лечения цисплатином cT2-T4aN0M0 MIBC, которые

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

соответствовали критериям RC+PLND и имели ECOG 0-2, включали в исследование фазы 1b/2. Пациенты получали 3 цикла неoadъювантного EV (1,25 мг/кг) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла до RC+PLND. Первичной конечной точкой исследования была частота полного патоморфологического ответа (pCRR; ypT0N0) на основе центрального анализа. Ключевые вторичные конечные точки включали частоту патологического понижения стадии (pDS) (yp T0, Tis, Ta, T1, N0) и безопасность.

6.2.3 Результаты

[00953] Результаты взяты на основе предварительного анализа 22 пациентов. Распределение субъектов в исследовании показано в таблице 17.

Таблица 17. Распределение субъектов^a

	EV Mono (N=22) N (%)
Количество пациентов, которые завершили RC+PLND	21 (95,5)
Количество субъектов в исследовании	19 19 (86)
• Субъекты в последующем наблюдении	14 14 (64)
• Субъекты в долговременном наблюдении ^b	5 (23)
Количество субъектов, вышедших из исследования	3 (14)
Причина прекращения исследования	
Смерть	3 (14)

a. Исследуемое средство лечения включало энфортумаб ведотин и/или RC+PLND.

b. У одного (1) субъекта была проведена частичная цистэктомия.

c. Субъекты, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания или которые начали последующую противораковую терапию.

[00954] Демографические данные пациентов приведены в таблице 18.

Таблица 18. Демографические данные

	EV Mono (N=22) n (%)
Возрастная группа	
<65 лет	1 (5)
≥ 65 и < 75 лет	10 (45)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

	EV Mono (N=22) n (%)
≥ 75 лет	11 (50)
Пол	
Женский	2 (9)
Мужской	20 (91)
Общий статус по шкале ECOG	
0	13 (59)
1	8 (36)
2	1 (5)
ВМІ ≥ 30 кг/м²	6 (27)
НвА1с ≥ 6,5%	1 (5)
Гемоглобин < 10 г/дл	0

[00955] Характеристики заболевания пациентов на исходном уровне приведены в таблице 19. В частности, пациенты имели стадирование T2 (68,2%), T3 (27,3%) и T4 (4,5%). 68,2% пациентов имели преобладающий рак уротелия и 31,8% пациентов имели смешанную гистологию. **На фиг. 5** изображены стадии заболевания МІУС (показаны на **фиг. 5** представляют собой T_{is}, T_a, T₁, T_{2a}, T_{2b}, T_{3a}, T_{3b}, T_{4a} и T_{4b}) относительно анатомии мочевого пузыря и области таза (см., например, www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html, где описаны стадии заболевания МІУС).

Таблица 19. Характеристики заболевания на исходном уровне

	EV Mono (N=22) n (%)
Степень заболевания	
Многоочаговый (множественные поражения)	8 (36)
Одноочаговый (единичное поражение)	14 (64)
Клиническая стадия^a	
T2	13 (59)
T2a	1 (4,5)

	EV Mono (N=22) n (%)
T2b	1 (4,5)
T3a	2 (9)
T3b	4 (18)
T4a	1 (4,5)
Гистология	
Переходно-клеточная карцинома (ТСС)	15 (68)
ТСС + плоскоклеточный	3 (14)
ТСС + микропапиллярный	2 (9)
ТСС + аденокарцинома	1 (4,5)
ТСС + саркоматоидный	1 (4,5)

а. Субъекты, обобщенные с использованием самой последней стадии до исследования

[00956] Обобщенная информация о воздействии исследуемого лекарственного средства на пациентов представлена в таблице 20. В частности, 19 пациентов завершили все 3 цикла EV. 21 пациенту была выполнена RC+PLND, а 1 пациенту была выполнена частичная цистэктомия.

Таблица 20. Экспозиция исследуемого лекарственного средства

Продолжительность неoadъювантной терапии^а (месяцы)	
Медиана	2,07
Минимум, максимум	0,7, 2,3
Количество циклов^б	
Субъекты, завершившие 3 цикла EV	19
Субъекты, завершившие 2 цикла EV	1
Субъекты, завершившие 1 цикл EV	2
Время от окончания неoadъювантной терапии EV до RC+PLND^с (недели)	
Медиана	8
Минимум, максимум	4,1, 11,6

а. Продолжительность лечения представляет собой время от первой дозы исследуемого лекарственного средства до самой ранней из следующих дат: день 21 последнего цикла лечения, дата смерти, начало последующей противораковой терапии или дата

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

моментального снимка данных анализа, если субъект все еще находится на лечении во время анализа.

b. Цикл с любым количеством (>0) полученного энфортумаба ведотина или комбинированного средства(средств).

c. Продолжительность от окончания неoadьювантной терапии EV до хирургического вмешательства представляет собой время от последней дозы неoadьювантной терапии EV до даты хирургического вмешательства.

[00957] Результаты, относящиеся к патологическому полному ответу (pCR) и патологическому снижению стадии (pDS), являются следующими. В частности, 36% пациентов имели патологический полный ответ (pCR). Патологическое снижение стадии (pDS) (определяемое как наличие ypT0, ypTis, ypTa и ypT1 и N0) наблюдали у 50% пациентов (n=11).

[00958] В данном исследовании остаточное заболевание определяется как субъекты с остаточным мышечно-инвазивной UC в хирургических образцах (RC+PLND). Пациенты с остаточным заболеванием обобщены в таблице 21.

Таблица 21. Обобщенная информация о пациентах с остаточным заболеванием

Остаточное заболевание*	N(%)
ypT2N0	3 (14%)
ypT3-4N0	2 (9%)
ypTany N+	6 (27%)

[00959] Показатели патологического ответа при других видах лечения при MIUC обобщены в таблице 22.

Таблица 22. Обобщенная информация о частоте патологического ответа на другие виды лечения при MIUC

Испытание	Популяция для исследования	Схема лечения	Размер выборки	pCR (жизнеспособная опухоль при хирургическом вмешательстве отсутствует)	pDS (немышечно-инвазивное заболевание при хирургическом вмешательстве)
Настоящее исследование	Не соответствующие критериям лечения цисплатином	Монотерапия EV x 3 цикла	22	32% (только ypT0) 45,5% (ypT0 и ypTis)	50% (включая pCR)
Ретроспективное исследование (Dash et al 2008)	Соответствующие критериям лечения цисплатином	Gem+Cis x 4 цикла	42	26%	36%
MVAC по сравнению с RC (Grossman, 2003)	Соответствующие критериям лечения цисплатином	MVAC	153	38%	
Мета-анализ (Yin et al 2016)	Соответствующие критериям лечения цисплатином	GC	1067	25,7%	44,8%
Мета-анализ (Yin et al 2016)	Соответствующие критериям лечения цисплатином	MVAC	667	24,3%	46,5%
Исследование PURE-01	Соответствующие критериям лечения цисплатином (n=42) и не соответствующие критериям лечения цисплатином (n=8)	Пембролизумаб x 3	50	42%	54% (включая pCR)
ABACUS	Не соответствующие критериям лечения цисплатином	Атезолизумаб x 2	88	31% (ypT0+ypTis)	
BLASST-1	Соответствующие критериям лечения цисплатином	Nivo+Gem+Cis x 4	41	49%	66%

[00960] Бессобытийная выживаемость (EFS), наблюдаемая в клиническом исследовании,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

описанном в данном документе, показана **на фиг. 6**. Медиана EFS не была достигнута, как показано на **фиг. 6**. Результаты на основании данных, показанных на **фиг. 6**, обобщены в таблице 23.

Таблица 23. Бессобытийная выживаемость (EFS) по оценке исследователя

	EV Mono (N=22)
Количество пациентов, которые имеют рецидив, или умерли^a	5 (22,7)
Бессобытийная выживаемость (EFS) (месяцы)	
Медиана (95% CI)	- (6,54, -)
25-й, 75-й перцентиль	6,7, -
Наблюдаемое мин, макс	2,60, 12,32+
Частота EFS (%) через	
6 месяцев (95% CI)	88,2 (59,86, 96,98)
12 месяцев (95% CI) ^b	60,5 (27,96, 82,01)

а. Одна PD, вызванная рентгенографическим сканированием, 1 PD, вызванная как биопсией, так и рентгенографическим сканированием, и 3 смерти.

б. Один субъект был подвергнут цензурированию в день исследования 190 (92 днями ранее) вследствие проблемы с данными, введенными при оценке ответа во время визита в месяце 6 после цистэктомии. Частота EFS за 12 месяцев будет обновлена до 63,2(31,69, 83,21) после корректировки данных.

[00961] Также оценивали безопасность лечения пациентов с MIUC монотерапией EV и RC+PLND. В таблице 24 обобщены данные о нежелательных явлениях, возникших после начала лечения (TEAE) в исследовании. Кроме того, у 59,1% пациентов наблюдались TEAE степени 3 или выше.

Таблица 24. Обзор нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE)

	EV Mono (N=22) n (%)
Любые TEAE	22 (100)
Связанные с EV TEAE	22 (100)
Связанные с RC TEAE	7(32)
Любые серьезные TEAE	7 (32)

Связанные с EV серьезные TEAE	3 (13,6)
Связанные с RC серьезные TEAE	2 (9)

[00962] В таблице 25 обобщены данные о TEAE, приведших к прекращению введения EV, не проведению хирургического вмешательства на мочевом пузыре и смерти.

Таблица 25. Обзор нежелательных явлений, возникших после начала лечения (TEAE)

	EV Mono (N=22) n (%)
Любые TEAE, приводящие к прекращению введения EV	3 (14)
Связанные с EV TEAE, приводящие к прекращению введения EV	3 (14)
Любые TEAE, приводящие к не проведению хирургического вмешательства на мочевом пузыре	0
Связанные с EV TEAE, приводящие к не проведению хирургического вмешательства на мочевом пузыре	0
Любые TEAE, приводящие к смерти^a	1 (4,5)
Связанные с EV TEAE, приводящие к смерти	0
Связанные с RC TEAE, приводящие к смерти	0

a. Смерть пациентов произошла после RC+PLND от внезапной остановки сердца, не связанной с EV или RC+PLND.

[00963] В таблице 26 перечислены конкретные TEAE, наблюдаемые у пациентов в исследовании.

Таблица 26. TEAE, наблюдаемые у пациентов в исследовании

Предпочтительный термин	EV Mono (N=22) n (%)
Общее	22 (100)
Усталость	12 (55)
Диарея	9 (41)
Тошнота	8 (36)
Алопеция	7 (32)
Дисгевзия	7 (32)
Инфекция мочевыводящих путей	7 (32)

Анемия	6 (27)
Гипомагниемия	6 (27)
Боль в животе	5 (23)
Сыпь макуло-папулезная	5 (23)

[00964] В таблице 27 перечислены конкретные ТЕАЕ, наблюдаемые у пациентов в исследовании.

Таблица 27. ТЕАЕ, наблюдаемые у пациентов в исследовании

Предпочтительный термин	EV Mono (N=22) n (%)
Общее	11 (50)
Гипергликемия	3 (13,6)
Острое повреждение почек	2 (9,1)
Непроходимость тонкого кишечника	2 (9,1)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (9,1)
Анемия	1 (4,5)
Астения	1 (4,5)
Фибрилляция предсердий	1 (4,5)
Трепетание предсердий	1 (4,5)
Анемия вследствие кровопотери	1 (4,5)
Остановка сердца	1 (4,5)
Состояние спутанности сознания	1 (4,5)
Обезвоживание	1 (4,5)
Мультиформная эритема	1 (4,5)
Гиперкалиемия	1 (4,5)
Гипотензия	1 (4,5)
Кишечная непроходимость	1 (4,5)
Липаза повышена	1 (4,5)
Послепроцедурная утечка мочи	1 (4,5)
Сыпь макуло-папулезная	1 (4,5)
Ишиаз	1 (4,5)
Раневая инфекция	1 (4,5)

[00965] Наиболее распространенными ТЕАЕ были гипергликемия (13,6%) (не показана в таблице выше), непроходимость тонкого кишечника (9,1%), инфекция мочевыводящих путей (9,1%).

[00966] В таблице 28 перечислены ТЕАЕ, приводящие к прекращению введения EV.

Таблица 28. ТЕАЕ, приводящие к прекращению введения EV.

Предпочтительный термин	EV Mono (N=22) n (%)
Общее	3 (14)
Обезвоживание ^a	1 (5)
Мультиформная эритема ^b	1 (5)
Макулопапулезная сыпь ^c	1 (5)

a. Субъект завершил цикл 1. Начало АЕ произошло через 6 дней после последней дозы EV.

(Gr3)

b. Субъект завершил цикл 1. Начало АЕ произошло через 4 дня после последней дозы EV.

(Gr3)

c. Субъект завершил цикл 2. Начало АЕ произошло через 4 дня после последней дозы EV.

(Gr3)

[00967] В таблице 29 перечислены ТЕАЕ, приводящие к изменению дозы.

Таблица 29. ТЕАЕ, приводящие к изменению дозы.

Предпочтительный термин	EV Mono (N=22) n (%)
Любые ТЕАЕ, приводящие к прерыванию введения дозы^{a,b}	3 (14)
Связанные с EV ТЕАЕ, приводящие к прерыванию введения дозы ^a	2 (9)
Любые ТЕАЕ, приводящие к снижению дозы^c	2 (9)
Связанные с EV ТЕАЕ, приводящие к снижению дозы	2 (9)

^a Перерыв во введении дозы включает выведение дозы и задержку введения дозы, собранные в CRF. Выведение дозы представляет собой ситуацию, когда запланированная доза пропускается. Отсрочка дозы представляет собой ситуацию, когда доза не имела место в запланированном цикле введения дозы.

^b Задержки дозы были вызваны утомляемостью Gr2 и диареей Gr1 (оба связаны с EV). Одна несвязанная задержка была вызвана ненастной погодой в исследовательском центре.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

° Снижение дозы было связано с дисгевзией Gr2 и диареей Gr2 (оба связаны с EV).

[00968] В таблице 30 представлены ТЕАЕ, приводящие к смерти.

Таблица 30. ТЕАЕ, приводящие к смерти

Предпочтительный термин	EV Mono (N=22) n (%)
Общее	2 (9)
Остановка сердца ^a	1 (4,5)

^a Смерть наступила через 45 дней после последней дозы EV и через 15 дней после RC+PLND. Не связано с EV или RC+PLND.

[00969] В таблице 31 перечислены нежелательные явления степени 5, наблюдаемые у пациентов в исследовании. У трех (3) пациентов во время исследования наблюдали нежелательные явления степени 5, которые были связаны с RC+PLND; у 2 пациентов эти АЕ возникли через >30 дней после окончания исследуемого лечения.

Таблица 31. Нежелательные явления степени 5

АЕ степени 5	Дни от последней дозы EV	Дни от RC+PLND	Связь
Остановка сердца	45	15	Не связано с EV или RC+PLND
Острое повреждение почек	142	62	Связано с RC+PLND
Седловидная эмболия	127	55	Связано с RC+PLND

[00970] В таблице 32 перечислены ТЕАЕ, представляющие особый интерес.

Таблица 32. ТЕАЕ, представляющие особый интерес

АЕСІ: классифицируется по связанным терминам MedDRA	EV Mono N=22	
	Любая степень n (%)	степень ≥ 3 n (%)
Любая периферическая нейропатия	5(23)	0
Любая кожная реакция	12 (55)	2 (9)
Любая сыпь	12 (55)	2 (9)
Любой шрам	1 (5)	1 (5)

Любая гипергликемия (не натошак)	5 (23)	3 (7)
Любое нарушение глаз		
Сухой глаз	5 (23)	0
Нечеткое зрение	2 (9)	0
Нарушения роговицы	0	0
Любые реакции, связанные с инфузией	2 (9)	0

6.2.4 Выводы

[00971] Полный патоморфологический ответ (pCRR), наблюдаемый у пациентов с MIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином, получавших неоадьювантную терапию EV, выгодно отличается от показателей, наблюдаемых при химиотерапии у пациентов с MIBC, соответствующих критериям лечения цисплатином. Наблюдаемый профиль безопасности неоадьювантной монотерапии EV у пациентов в этом исследовании согласуется с известным профилем безопасности EV. В частности, 3 цикла неоадьювантной терапии хорошо переносились пациентами.

6.3 Пример 3. Предлагаемое исследование фазы 1b/2 неоадьювантной монотерапии энфортумабом ведотином (ASG-22CE) с последующей радикальной цистэктомией и диссекцией тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) с последующей адьювантной монотерапией энфортумабом ведотином (т.е. в периоперационных условиях) для лечения пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC), не соответствующих критериям лечению цисплатином (когорта L).

6.3.1 Лекарственное средство, применяемое в клиническом исследовании

[00972] В данном примере используется энфортумаб ведотин, который описан *выше*. Протокол, описанный в данном примере, эффективен для лечения пациентов, не соответствующих критериям лечения цисплатином, с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC).

6.3.2 Обобщение исследования

6.3.2.1 *Краткий обзор*

(i) **Название исследуемого лекарственного средства**

[00973] Энфортумаб ведотин (ASG-22CE)

(ii) **Фаза разработки**

[00974] Фаза 1b/2

(iii) **Название исследования**

[00975] Исследование фазы 1b/2 неоадьювантной терапии энфортумабом ведотином

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(ASG-22CE) в качестве монотерапии с последующей радикальной цистэктомией и диссекцией тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) для лечения пациентов, не соответствующих критериям лечения цисплатином, с мышечно-инвазивным раком уротелия (MIUC).

(iv) Цель(и) исследования

[00976] Первичные

- Оценить противоопухолевую активность неoadъювантной и периоперационной монотерапии энфортумабом ведотином, измеренную по частоте патологического полного ответа (pCR), определяемого как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани при радикальной цистэктомии (RC) и диссекции тазовых лимфатических узлов (PLND) с помощью центрального патологоанатомического исследования.

[00977] Вторичные

- Оценить бессобытийную выживаемость (EFS) при введении исследуемого средства терапии на основе слепого независимого централизованного исследования (BICR)
- Оценить бессобытийную выживаемость (EFS) при введении исследуемого средства терапии исследователем
- Оценить частоту патологического снижения стадии (pDS), определяемую как пациенты с опухолями <pT2 (включая pT0, pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования
- Оценить бессобытийную выживаемость (DFS) на основе BICR
- Оценить бессобытийную выживаемость (DFS) исследователем
- Оценить общую выживаемость (OS)
- Оценить безопасность и переносимость монотерапии энфортумабом ведотином
- Оценить процент запланированных RC+PLND, отложенных вследствие связанных с лечением нежелательных явлений (AE)

[00978] Дополнительные

- Оценить уровни экспрессии нектин-4 и PD-L1
- Оценить биомаркеры биологической активности и резистентности к болезням, а также их потенциальные связи с показателями клинических исходов
- Оценить РК и заболеваемость АТА
- Оценить сообщенный пациентом опыт и сообщенную пациентом переносимость лечения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(v) Исследуемая популяция

[00979] Соответствующие критериям пациенты включают пациентов в возрасте ≥ 18 лет с гистологически подтвержденным мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (MIBC) (преобладающий уротелиальный тип [т. е. $>50\%$]) с общим статусом ECOG, равным 0, 1 или 2, которые считаются подходящими и соглашаются пройти курс лечения RC+PLND.

[00980] Соответствующие критериям пациенты должны иметь клиническую стадию cT2 T4aN0M0 на основе исследования патологии и визуализации. Пациентам требуется визуализация с использованием компьютерной томографии (КТ) с внутривенным (IV) контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой брюшной полости и таза при скрининге.

[00981] Визуализация (как описано в предыдущем предложении) должна быть выполнена за ≤ 28 дней до включения в исследование [American Joint Commission on Cancer, sixth edition]. Образцы опухоли с соответствующим отчетом о патологии из диагностической трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря (TURBT) должны быть доступны до включения в исследование и определены как достаточные для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Пациенты должны иметь адекватные гематологические и функциональные тесты органов.

[00982] Во время включения в исследование пациенты, соответствующие критериям исследования, должны не соответствовать критериям лечения химиотерапией на основе цисплатина по меньшей мере по 1 из следующих критериев: GFR <60 мл/мин., но ≥ 30 мл/мин., общий статус по шкале ECOG, равный 2, потеря слуха NCI CTCAE версии 4.03 степени ≥ 2 или сердечная недостаточность класса III по NYHA. Пациенты не должны получать предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию или лучевую терапию MIBC. Пациенты могли получать предшествующую внутривезикулярную бациллу Кальмета-Герена (BCG) или внутривезикулярную химиотерапию немусечно-инвазивного рака мочевого пузыря (NMIBC).

(vi) Количество запланированных пациентов

[00983] В данное исследование включено приблизительно 50 пациентов.

(vii) Дизайн исследования

[00984] Данное исследование предназначено для оценки безопасности и противоопухолевой активности энфортумаба ведотина в качестве монотерапии для лечения пациентов с MIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином, в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

неoadьювантных и периоперационных условиях. Дизайн исследования изображен на **фиг. 7**.

[00985] Лечение монотерапией энфортумабом ведотином оценивают у пациентов с MIBC. В данное исследование включено приблизительно 50 пациентов с cT2-T4aN0M0 или cT1-T4aN1M0 MIBC. Все пациенты получали неoadьювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности 3 цикла до RC+PLND, а затем адьювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности 6 циклов, начиная с 8 недель после RC.

[00986] Безопасность контролируется SMC на постоянной основе. Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) для энфортумаба ведотина ниже установленной расширенной (когорты Ia/mUC) дозы 1,25 мг/кг разрешены для любой когорты, если это рекомендовано SMC и после одобрения спонсором исследования.

[00987] Все пациенты должны иметь трансуретральную резекцию опухоли мочевого пузыря (TURBT) в течение 90 дней до первой дозы лечения, а ткань из диагностической TURBT должна быть подтверждена как доступная до включения в исследование и считаться достаточной для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Все пациенты проходят исходную оценку после TURBT рентгенографического скрининга с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза для клинического стадирования.

[00988] После неoadьювантной терапии рестадирование проводят с использованием тех же рентгенологических методов за ≤ 4 недель до RC+PLND, чтобы исключить прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство. Пациенты, у которых все еще отсутствуют рентгенологически отдаленных метастазов, переходят к RC+PLND на неделе 12 (84 дня ± 7 дней) от начала исследуемого лечения. Пациентам может быть разрешено пройти RC+PLND за пределами этого периода времени, если задержка вызвана АЕ. Пациенты с задержками, отличными от АЕ, могут быть рассмотрены с консультацией медицинского наблюдения. Хирургическое вмешательство состоит из RC+PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями Американской урологической ассоциации (AUA)/Американского общества клинической онкологии (ASCO)/Американского общества радиационной онкологии (ASTRO)/Общества урологической онкологии (SUO) (Chang 2017).

[00989] Любой пациент, отказывающийся от RC+PLND, больше не подвергается никакому исследуемому мероприятию; пациенты, которые отказываются от RC+PLND,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

которые достигли клинического полного ответа (сCR), были понижены до не-MIBC или имеют неполные оценки, войдут в последующее наблюдение за исследованием и будут наблюдаться с оценками заболевания в соответствии с определенным протоколом графиком до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00990] Патологический CR оценивают после RC+PLND с лечебным намерением с помощью центрального патологоанатомического исследования в качестве первичной конечной точки. Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключая хирургическое вмешательство с целью лечения, отмеченное до RC+PLND, непрохождение RC+PLND у пациентов с остаточным мышечным инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием, макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND, местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный рентгенографически и/или подтвержденный биопсией (местное патологоанатомическое исследование), или смерть от любой причины, считаются явлениями, и такие пациенты не получают дальнейшего вмешательства в исследовании, но переходят в долгосрочное наблюдение.

[00991] Через 6 недель (± 14 дней) после RC+PLND всем пациентам проводят повторную визуализацию (с использованием тех же рентгенологических методов, что и после сканирования исходного уровня при RC). В настоящее время пациенты, у которых отмечено новое рецидивирующее или метастатическое заболевание, считаются имеющими явление и не получают осуществления дальнейшего мероприятия в исследовании, а переходят к долгосрочному наблюдению. Пациенты, которые не содержат рентгенологически симптомов заболевания, переходят в адьювантную фазу. Адьювантная терапия должна начинаться через 8 недель (± 14 дней) после RC, и пациенты получают адьювантную терапию энфортумабом ведотином в общей сложности в течение 6 циклов.

[00992] После визуализации на исходном уровне после RC визуализацию выполняют с использованием тех же рентгенологических методов каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет от их сканирования на исходном уровне после RC. После этого периода исследования частота визитов, включая оценку ответа, снижается до каждые 24 недели (± 14 дней). При подозрении на прогрессирование заболевания также следует проводить визуализацию опухоли (с использованием критериев RECIST версии 1.1). Все визуализирующие сканирования в когорте L ретроспективно оценивают на основе слепого независимого центрального исследования (BICR). Визуализация продолжается до

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Для пациентов, у которых отсутствуют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение в любое время после RC + PNLD, визуализация продолжается в соответствии с определенным протоколом графиком до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[00993] Визуализация должна быть выполнена в течение ± 4 недель после прекращения лечения или окончания лечения (EOT). Если визуализацию проводили в течение 4 недель после прекращения лечения, то визуализация при прекращении лечения не требуется. Результаты любой дополнительной исследовательской визуализации (например, урограммы) должны быть представлены в электронных CRF (eCRF) и поданы для центральной радиологической оценки на основе BICR.

[00994] Пациенты заполняют отчет пациента о результате (PRO) на основе параметров EuroQOL-5 (EQ 5D-5L) на электронном устройстве (предпочтительный носитель для отчетности). Об оценках может быть сообщено на бумаге или персоналом клиники по телефону только в том случае, если использование электронного устройства невозможно. (Подробную информацию об оценках PRO см. в подразделе «Другие оценки» краткого обзора.)

(viii) **Исследуемый продукт, доза и способ введения**

[00995] Энфортумаб ведотин вводят в виде IV инфузии в дозе 1,25 мг/кг в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND.

[00996] Пациенты получают энфортумаб ведотин в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла, в общей сложности 6 циклов после RC.

[00997] При отсутствии инфузионных реакций (IRR) скорость инфузии для всех пациентов должна быть рассчитана таким образом, чтобы период инфузии составлял приблизительно 30 минут. Энфортумаб ведотин нельзя вводить в виде в/в толчков или болюсов. Энфортумаб ведотин не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Между дозами энфортумаба ведотина должно пройти не менее 1 недели (7 дней).

[00998] Дозы энфортумаба ведотина рассчитывают на основе фактической массы тела пациента на исходном уровне. Дозы следует пересчитывать, когда масса тела пациента изменяется на $\geq 10\%$ от исходного уровня или предыдущего цикла, или когда выполняются

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

критерии коррекции дозы. Используют фактическую массу тела, за исключением пациентов с массой тела >100 кг; в таких случаях доза рассчитывается на основе массы тела 100 кг. Максимальная доза, разрешенная в этом исследовании, составляет 125 мг.

[00999] В таблице 33 показаны уровни понижающей дозы энфортумаба ведотина при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря:

Таблица 33.

Уровень дозы	Доза энфортумаба ведотина (мг/кг)
1	1,25
-1	1
-2	0,75

(ix) Продолжительность лечения

[001000] Пациенты получают 3 цикла монотерапии энфортумабом ведотином с последующим RC+PLND с лечебной целью, а затем 6 циклов монотерапии энфортумабом ведотином после RC+PLND.

[001001] Исследование завершается через 5 лет после включения последнего пациента или когда ни один пациент не остается под долгосрочным последующим наблюдением, в зависимости от того, что произойдет раньше. Кроме того, спонсор может прекратить исследование в любое время.

(x) Оценки эффективности

[001002] Первоначальное стадирование определяется в основном по патологическим данным диагностического TURBT и проверяется местной лабораторией, дополненной стадирующей визуализацией из рентгенографических исследований в соответствии с RECIST версии 1.1. Пациентам требуется визуализация с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза при скрининге (за ≤ 28 дней до включения в исследование) для клинического стадирования. Пациенты должны получать один и тот же метод визуализации на протяжении всего исследования для оценки ответа.

[001003] Образцы опухолевой ткани, взятые из диагностической TURBT пациента в течение 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, отправляются для центрального патологоанатомического исследования. Образцы тканей из RC+PLND также отправляют для центрального патологоанатомического исследования для оценки патологического ответа. Опухолевый ответ оценивают после RC+PLND с лечебным намерением с помощью центрального патологоанатомического исследования.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Информация о патологическом стадировании включает классификацию TNM, гистологию, количество лимфатических узлов и хирургические края.

[001004] Пациентов также наблюдают в отношении рецидива заболевания с использованием серийной визуализации, как указано в подразделе «Дизайн исследования» краткого обзора. Рецидив заболевания определяют рентгенологически подтвержденным прогрессированием заболевания в соответствии с RECIST версии 1.1 (оценка исследователя). Необязательные биопсии опухоли во время прогрессирования заболевания, если таковые имеются, также можно использовать для документирования прогрессирования заболевания.

[001005] Зафиксирована задержка запланированного RC+PLND с целью лечения (определяют как >12 недель после последней дозы исследуемого средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

(xi) Фармакокинетические оценки и оценки АТА

[001006] Образцы крови для определения фармакокинетики (РК) и (антител к терапевтическим средством) АТА собирают на протяжении всего исследования в определенные временные точки. Валидированные или квалифицированные анализы используют для измерения концентраций ADC энфортумаба ведотина, общего уровня антител (ТАb) и ММАЕ в сыворотке крови или плазме крови. Образцы для РК собирают и архивируют для возможного анализа уровней сопутствующего лекарственного средства или других соединений, связанных с энфортумабом ведотином, таких как циркулирующие метаболиты ММАЕ.

(xii) Оценки биомаркеров

[001007] Периферическую кровь, мочу и биоптаты опухоли собирают во временные точки, указанные в протоколе. Исследовательские, предиктивные и прогностические биомаркеры, ассоциированные с наблюдениями за ответом, резистентностью или безопасностью, контролируют до и во время лечения в рамках исследования. Образцы опухоли, полученные при RC+PLND (для компонента МIBC), используют для характеристики клинических механизмов действия и резистентности.

[001008] Для выявления новых биомаркеров требуется опухолевая ткань из диагностических образцов TURBT и RC+PLND (тонкоигольная аспирация не подходит). Если в рамках SOC проводятся дополнительные биопсии после лечения, образцы также можно использовать для дополнительной идентификации биомаркеров ответа и механизма действия и резистентности к лечению.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[001009] Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения измерение экспрессии генов (GE) и мутационной нагрузки, характеристику микроокружения опухоли (TME) и подтипа опухоли, а также эффекты лекарственного средства. Анализы могут включать без ограничения иммуногистохимию (ИГХ) нектин-4 и PD-L1 и секвенирование следующего поколения (NGS) РНК и ДНК. Оценка биомаркеров в образцах крови может включать без ограничения измерение исходных и лекарственно-индуцированных изменений в субпопуляциях циркулирующих клеток крови, иммунологические анализы и циркулирующие маркеры заболеваний. Анализы крови и мочи могут включать без ограничения циркулирующую опухолевую ДНК, протеомные методики, такие как иммуноферментный анализ (ELISA), иммунологические анализы в качестве маркера ответа опухоли или резистентности к терапии, и маркеры иммунной функции, включая большое количество подмножеств иммунных клеток и цитокинов.

[001010] Другую ткань (например, кожу) из необязательных представлений образцов ткани можно анализировать в отношении биомаркеров, включая уровни в ткани лекарственного средства и лекарственных средств, нуклеиновых кислот и белка, чтобы исследовать возможные ассоциации с механизмами резистентности или чувствительности к лечению, а также динамические изменения, ассоциированными со средствами лечения. Способы анализа включают ИГХ, NGS ДНК и РНК, секвенирование бета-цепи Т-клеточного рецептора, полимеразную цепную реакцию, проточную цитометрию и иммуноанализы.

(xiii) **Другие оценки**

[001011] Оценки PRO выполняют с использованием EQ 5D 5L. Оценки выполняют на электронном устройстве (предпочтительная среда для отчетности) в течение 2 дней до введения дозы в неоадьювантных циклах 1-3 дня 1 и 8. После завершения неоадьювантных циклов пациенты выполняют ePRO один раз в RC+PLND (если применимо) и в EOT. После RC+PLND (если применимо) и EOT пациенты проходят оценки PRO один раз каждые 12 недель в течение 2 лет (для периода последующего наблюдения) и один раз каждые 24 недели после этого (для периода долгосрочного последующего наблюдения). В дни визита для введения дозы оценки должны быть завершены до введения исследуемого лекарственного средства. Об оценках можно сообщать на бумажном носителе или персоналом клиники по телефону, если использование электронного устройства невозможно.

(xiv) **Оценки безопасности**

[001012] Оценка безопасности основана на информации, собранной в процессе надзора за безопасностью, и включает данные о зарегистрированных АЕ, включая серьезные нежелательные явления (SAE), сопутствующие лекарственные препараты, результаты физикального обследования, мониторинг сердечной деятельности и лабораторные анализы. Безопасность будет контролироваться в ходе исследования SMC.

(xv) **Статистические методы**

(a) Анализ ключевой конечной точки безопасности

[001013] В анализе безопасности оценивают тип, частоту, тяжесть, серьезность и связанность АЕ, а также тип, частоту и тяжесть лабораторных отклонений. Обобщают частоту, продолжительность и разрешение АЕ, представляющих особый интерес (AESI).

(b) Анализ ключевой конечной точки эффективности

[001014] Наблюдаемая частота полного патоморфологического ответа (pCRR) и 95% CI предоставлены с использованием методологии Клоппера-Пирсона по когортам.

(c) Размер выборки

[001015] В исследование может быть включено приблизительно 50 пациентов.

[001016] Размер выборки не основан на расчетах мощности для проверки формальной гипотезы, а выбран на основе точности оценки pCRR, характеризуемой 95% CI.

[001017] Для иллюстрации таблица 34 представляет собой обобщение 2-сторонних 95% CI, при условии, что pCRR составляет 30% или 40%, и для размера выборки из 50 пациентов.

Таблица 34

pCRR	95% точный CI (n=20)	95% точный CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

6.3.3 Цели

[001018] Первичная цель

[001019] Основной целью является оценка противоопухолевой активности неoadъювантной и периоперационной монотерапии энфортумабом ведотином или неoadъювантной терапии энфортумабом ведотином, измеренной по частоте pCR, определяемой как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC и PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования.

[001020] Вторичные цели включают:

- Оценить EFS при введении исследуемого средства терапии на основе BICR,

- Оценить EFS при введении исследуемого средства терапии исследователем,
- Оценить частоту pDS, определяемой как пациенты с опухолями <pT2 (включая pT0, pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND с помощью центрального патологоанатомического исследования,
- Оценить DFS на основе BICR,
- Оценить DFS исследователем,
- Оценить OS,
- Оценить безопасность и переносимость монотерапии энфортумабом ведотином, и
- Оценить процент запланированных RC+PLND, отложенных вследствие связанных с лечением АЕ.

Дополнительные цели включают:

- Оценить уровни экспрессии нектин-4 и PD-L1,
- Оценить биомаркеры биологической активности и резистентности к болезням, а также их потенциальные связи с показателями клинических исходов,
- Оценить РК и заболеваемость АТА, и
- Оценить сообщенный пациентом опыт и сообщенную пациентом переносимость лечения.

[001021] Конечные точки

[001022] Первичный критерии оценки

[001023] Первичной конечной точкой эффективности этого исследования является частота pCR на основе центрального патологоанатомического исследования.

[001024] Вторичные конечные точки

- EFS на основе BICR,
- EFS по оценке исследователя,
- Частота pDS на основе центрального патологоанатомического исследования,
- DFS на основе BICR,
- DFS по оценке исследователя,
- OS,
- Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь АЕ,
- Тип, частота и тяжесть лабораторных отклонений, и
- Процент запланированного RC+PLND с задержкой (>12 недель после последней дозы средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

[001025] Дополнительные конечные точки

- Исследовательские биомаркеры клинической активности, включая связь статуса экспрессии нектин-4 с ответом,
- Выбранные РК параметры энфортумаба ведотина, ММАЕ и Таb в плазме крови или сыворотке крови,
- Частота АТА к энфортумабу ведотину, и
Изменение по сравнению с исходным уровнем в оценке PRO EQ-5D-5L

6.3.4 План исследования

6.3.4.1 *Краткое описание дизайна исследования*

[001026] Данное исследование предназначено для оценки безопасности и противоопухолевой активности энфортумаба ведотина в качестве монотерапии для лечения пациентов с МIBC, не соответствующих критериям лечения цисплатином, в неоадьювантных и периоперационных условиях.

[001027] Лечение монотерапией энфортумабом ведотином оценивают у пациентов с МIBC. В данное исследование включено приблизительно 50 пациентов с cT2-T4aN0M0 или cT1T4aN1M0 МIBC. Пациенты получали неоадьювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности 3 цикла до RC+PLND, а затем адьювантную терапию энфортумабом ведотином (1,25 мг/кг) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности 6 циклов, начиная с 8 недель после RC.

[001028] Безопасность контролируется SMC на постоянной основе. Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) для энфортумаба ведотина ниже установленной расширенной (когорта Ia/mUC) дозы 1,25 мг/кг разрешены для любой когорты, если это рекомендовано SMC и одобрено спонсором исследования. Уровни понижающей дозы энфортумаба ведотина для когорт при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря проиллюстрированы в таблице 35 ниже.

Таблица 35

Уровень дозы	Доза энфортумаба ведотина (мг/кг)
1	1,25
-1	1
-2	0,75

[001029] Все пациенты должны пройти TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения, и ткань из диагностического TURBT должна быть подтверждена до включения в исследование и считаться достаточной для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Все пациенты проходят исходную оценку после

рентгенографического скрининга с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза для клинического стадирования. КТ-урограмма или МРТ являются приемлемыми методами визуализации для удовлетворения требований к сканированию брюшной полости и таза для пациентов с МIBC, указанных в протоколе.

[001030] После неoadьювантной терапии рестадирирование проводят с использованием тех же рентгенологических методов за ≤ 4 недель до RC+PLND, чтобы исключить прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство. Пациенты, у которых все еще отсутствуют рентгенологически отдаленных метастазов, переходят к RC+PLND на неделе 12 (84 дня ± 7 дней) от начала исследуемого лечения. Пациентам может быть разрешено пройти RC+PLND за пределами этого периода времени, если задержка вызвана АЕ. Пациенты с задержками, отличными от АЕ, могут быть рассмотрены с консультацией медицинского наблюдения. Хирургическое вмешательство будет состоять из RC+PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO (Chang 2017).

[001031] Любой пациент, отказывающийся от RC+PLND, больше не подвергается никакому исследуемому мероприятию; пациенты, которые отказываются от RC+PLND, которые достигли cCR, были понижены до NMIBC или имеют неполные оценки, входят в последующее наблюдение за исследованием и наблюдаются с оценками заболевания в соответствии с определенным протоколом графиком до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[001032] pCR является первичной конечной точкой и определяется как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC+ PLND. pCR оценивают с помощью центрального патологоанатомического исследования после RC+PLND с лечебной целью. Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключающее хирургическое вмешательство с целью лечения, отмеченное до RC+PLND, непрохождение RC+PLND у участников с остаточным мышечным инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием, макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND, местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный рентгенографически и/или подтвержденный биопсией (местное патологоанатомическое исследование), или смерть от любой причины, считаются явлениями, и такие пациенты не будут получать дальнейшего вмешательства в

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

исследовании, но переходят в долгосрочное наблюдение.

[001033] Через 6 недель (± 14 дней) после RC+PLND всем пациентам проводят повторную визуализацию (с использованием тех же рентгенологических методов, что и после сканирования исходного уровня при RC). В настоящее время пациенты, у которых отмечено новое рецидивирующее или метастатическое заболевание, считаются имеющими явление и не получают осуществления дальнейшего мероприятия в испытании, а переходят к долгосрочному наблюдению. Пациенты, которые не содержат рентгенологически симптомов заболевания, переходят в адьювантную фазу. Адьювантная терапия должна начинаться через 8 недель (± 14 дней) после RC, и пациенты будут получать адьювантную терапию энфортумабом ведотином в общей сложности в течение 6 циклов.

[001034] После визуализации на исходном уровне после RC визуализацию выполняют с использованием тех же рентгенологических методов каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет от их сканирования на исходном уровне после RC. После этого периода исследования частота визитов, включая оценку ответа, снижается до каждые 24 недели (± 14 дней). При подозрении на прогрессирование заболевания также следует проводить визуализацию опухоли (с использованием критериев RECIST версии 1.1). Все визуализирующие сканирования у пациентов ретроспективно оцениваются на основе BICR. Визуализация будет продолжаться до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. Для пациентов, у которых отсутствуют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение в любое время после RC + PNLD, визуализация продолжается в соответствии с определенным протоколом графиком до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[001035] Визиты ЕОТ должны происходить в течение 30-37 дней после завершения пациентом всех необходимых мероприятий исследования (мероприятие исследования включает RC+PLND) или прекращения до завершения всех необходимых мероприятий исследования. Оценки ЕОТ должны проводиться до начала новой терапии рака, за исключением обследования с помощью щелевой лампы (обследования с помощью щелевой лампы должны проводиться через ≥ 4 недели после последней дозы).

[001036] Визуализация должна быть выполнена в течение ± 4 недель после прекращения лечения или ЕОТ. Если визуализацию проводили в течение 4 недель после прекращения лечения, то визуализация при прекращении лечения не требуется. Результаты любой

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

дополнительной исследовательской визуализации (например, урограммы) должны быть представлены в eCRF и поданы для центральной радиологической оценки на основе BICR. [001037] Пациенты заполняют EQ 5D-5L PRO на электронном устройстве (предпочтительный носитель для отчетности). Об оценках может быть сообщено на бумаге или персоналом клиники по телефону в том случае, если использование электронного устройства невозможно.

6.3.4.2 Обсуждение и обоснование дизайна исследования

[001038] Данное исследование предоставляет данные о безопасности и эффективности монотерапии энфортумабом ведотином в периоперационных условиях (т.е. неоадьювант с последующим адьювантом) у пациентов с МIBC. Энфортумаб ведотин 1,25 мг/кг IV вводят в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND с лечебной целью. После RC пациенты получают энфортумаб ведотин в дозе 1,25 мг/кг IV в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 6 циклов.

[001039] SMC контролирует безопасность на протяжении всего исследования. Конечные точки безопасности являются подходящими для оценки безопасности схем лечения. Ключевой конечной точкой эффективности этого компонента исследования (частота pCR на основе центрального исследования) является прямое измерение противоопухолевой активности. Это дополняется визуализацией с контрастным усилением на исходном уровне, до-RC, а также на стадиях адьюванта и после-RC. Для дальнейшей оценки значимости частоты pCR в данном исследовании EFS, DFS и OS оценивают как вторичные конечные точки.

(i) Метод распределения пациентов по группам лечения

[001040] В данное исследование последовательно включают пациентов.

(ii) Заслепление

[001041] Данное исследование является открытым.

6.3.5 Исследуемая популяция

6.3.5.1 Критерии включения

[001042] Пациенты должны иметь гистологически подтвержденный МIBC с преобладающей >50% гистологией уротелия (ранее известной как переходно-клеточная карцинома).

- Клиническая стадия cT2-T4aN0M0 или cT1-T4aN1M0, определенная TURBT в течение 90 дней до первой дозы лечения и КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой брюшной полости и таза за ≤28 дней после включения в исследование.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Участники с заболеванием pT1 соответствуют критериям включения в исследование только в том случае, если у них есть заболевание N1 при визуализации.

- Смешанные типы клеток приемлемы при условии преобладания рака уротелия: >50%.
- Пациенты с плазмочитоидными и/или нейроэндокринными опухолями не соответствуют критериям включения в исследование независимо от процентного содержания компонентов.
- Опухоли уротелия, не происходящие из мочевого пузыря (например, опухоли верхних отделов тракта, опухоли уретры), не соответствуют критериям включения в исследование.
- Лимфатические узлы <10 мм по короткой оси будут считаться нормальными.

[001043] Пациенты не должны принимать цисплатин. Пациенты будут считаться не соответствующими критериям лечения цисплатином, если они соответствуют по меньшей мере 1 из следующих критериев:

- GFR <60 мл/мин., но ≥ 30 мл/мин. (измеряется по формуле Кокрофта-Голта, MDRD или 24-часовому сбору мочи).
- Общий статус по шкале ECOG, составляющий 2.
- Потеря слуха NCI CTCAE версии 4.03 ≥ 2 степени.
- Сердечная недостаточность класса III по NYHA.
- Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, не должны получать предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию или лучевую терапию MIBC. Пациенты могли получать предшествующую внутривезикулярную бациллу Кальмета-Герена (BCG) внутривезикулярную химиотерапию NMIBC.

[001044] Минимальный возраст, составляющий 18 лет.

[001045] Общий статус по шкале ECOG, равный 0, 1 или 2.

[001046] Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев по оценке исследователя.

[001047] Образцы опухоли с соответствующим патологоанатомическим отчетом от диагностического TURBT, выполненного за 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, должны быть доступны до включения в исследование и определены как достаточные для патологоанатомического исследования и анализа биомаркеров. Примечание. Представленная биопсия на основе TURBT должна содержать мышцу-сжиматель для подтверждения стадии заболевания.

[001048] Пациенты должны быть признаны соответствующими критериям RC+PLND их

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

урологом и/или онкологом и согласиться пройти стандартное лечение RC+PLND (включая простатэктомию, если применимо) в соответствии с рекомендациями AUA/ASTRO/ASCO/SUO (см. раздел 6.3.13).

[001049] Имеют адекватную гематологическую и органную функцию, как определено в следующей таблице. Образцы должны быть собраны в течение 7 дней до начала приема исследуемого средства лечения.

Таблица 36

Система	Лабораторное значение
Гематологические показатели:	
ANC	$\geq 1500/\text{мкл}$
Тромбоциты	$\geq 100000/\text{мкл}$
Гемоглобин	$\geq 9,0 \text{ г/дл}$ или $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}^a$
Функциональные показатели почек:	
Измеренный или рассчитанный ^b CrCl и/или креатинин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Уровень креатинина и клиренс креатинина применимы, когда местные руководства требуют обеих оценок (GFR также может использоваться вместо CrCl)	$\geq 30 \text{ мл/мин.}$ для участников с уровнями креатинина $> 1,5 \times$ институциональный ULN, и/или уровни креатинина $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN)
Функциональные показатели печени:	
Общий билирубин сыворотки крови	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$, или прямой билирубин $\leq \text{ULN}$ для участников с уровнем общего билирубина $> 1,5 \times \text{ULN}$ $\leq 3 \times \text{ULN}$ для пациентов с болезнью Жильбера
AST (SGOT) и ALT (SGPT)	$\leq 3 \times \text{ULN}$
Показатели коагуляции:	
INR или PT aPTT или PTT	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$, если участник не получает антикоагулянтную терапию до тех пор, пока PT или aPTT находятся в пределах терапевтического диапазона предполагаемого применения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

	антикоагулянтов
--	-----------------

Примечание. Таблица 36 включает требования к лабораторным значениям, определяющим соответствие критериям лечения; требования к лабораторным значениям должны быть адаптированы в соответствии с местными правилами и руководствами по применению конкретных химиотерапевтических средств.

ALT (SGPT)=аланинаминотрансфераза (сывороточная глутаминовая пируватная трансаминаза); ANC=абсолютное количество нейтрофилов; aPTT=активированное частичное тромбопластиновое время; AST (SGOT)=аспартатаминотрансфераза (сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза); CrCl= клиренс креатинина; GFR=скорость клубочковой фильтрации

^aКритерии должны выполняться без зависимости от эритропоэтина и без переливания эритроцитарной массы (pRBC) в течение последних 2 недель.

^bКлиренс креатинина (CrCl) следует рассчитывать по институциональным стандартам с использованием метода Кокрофта-Голта, уравнений модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часового сбора мочи.

[001050] Женщина, способная к деторождению, представляет собой любую родившуюся женщину, которая испытала менархе и которая не перенесла хирургическую стерилизацию (например, гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию) или не завершила менопаузу. Клинически менопауза определяется как 12-месячная аменорея у человека старше 45 лет при отсутствии других биологических, физиологических или фармакологических причин. Субъекты женского пола детородного возраста должны соответствовать следующим условиям:

- Согласится не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Должны иметь отрицательный результат анализа мочи или сыворотки крови на беременность (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентные единицы бета-хорионического гонадотропина человека [β -hCG]) в течение 3 дней до дня 1. Пациенты женского пола с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отрицательным статусом беременности соответствуют критериям участия в исследовании.
- Если пациент является гетеросексуально активным, он должен постоянно использовать высокоэффективные методы контроля рождаемости с частотой неудач менее 1% (как описано в разделе 6.3.14), начиная со скрининга, в течение всего периода

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

- Субъекты женского пола должны согласиться не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[001051] Субъектом мужского пола, который может стать отцом детей, является любой родившийся мужчина, у которого есть яички и который не подвергался хирургической стерилизации (например, вазэктомии с последующим клиническим испытанием, подтверждающим эффективность процедуры). Субъекты мужского пола, которые могут быть отцами детей, должны соответствовать следующим условиям:

- Не должны сдавать сперму, начиная со скрининга и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациентов мужского пола информируют об отрицательном риске для репродуктивной функции и фертильности, связанном с приемом исследуемого лекарственного средства. Перед началом лечения пациентам мужского пола следует посоветовать обратиться за информацией о сохранении фертильности и криоконсервации сперматозоидов.
- Должны постоянно использовать высокоэффективные методы контрацепции с частотой неудач менее 1% (как описано в приложении М), начиная со скрининга и продолжая в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.
- Субъекты мужского пола, имеющие партнера(-ов), которые являются беременными или кормят грудью, должны последовательно использовать один из 2 вариантов контрацепции для предотвращения вторичного воздействия семенной жидкости (как описано в приложении М) в течение всего периода беременности или времени кормления грудью партнера в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[001052] Пациент должен предоставить письменное информированное согласие.

6.3.5.2 Критерии исключения

[001053] Получали предшествующее системное лечение, химиолучевую терапию и/или лучевую терапию МВС.

[001054] Получали любое предшествующее лечение СРІ. СРІ определяется как ингибитор

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

PD-1, ингибитор PD-L1 или ингибитор PD-L2 (включая без ограничения атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб или авелумаб).

[001055] Получали любое предшествующее лечение средством, направленным на другой стимулирующий или коингибирующий T-клеточный рецептор (включая без ограничения агонисты CD137, ингибиторы CTLA 4 или агонисты OX-40).

[001056] Признаки заболевания лимфатических узлов $\geq N2$ при визуализации.

[001057] Признаки метастатического заболевания при визуализации.

[001058] Прошли частичную цистэктомию мочевого пузыря для удаления любого NMIBC или MIBC.

[001059] Текущая сенсорная или моторная нейропатия степени 2 или выше.

[001060] Пациенты с состояниями, требующими высоких доз стероидов (>10 мг/сутки преднизона или эквивалента) или других иммунодепрессантов, исключаются. Ингаляционные или местные стероиды разрешены при отсутствии активного аутоиммунного заболевания.

[001061] Предшествующее лечение энфортумабом ведотином или другими ADC на основе MMAE при раке уротелия.

[001062] Субъекты с другим инвазивным злокачественным новообразованием в анамнезе в течение 3 лет до первой дозы исследуемого лекарственного средства или любыми признаками остаточного заболевания ранее диагностированного злокачественного новообразования. Субъекты с немеланомным раком кожи или карциномой *in situ* любого типа (если была выполнена полная резекция) допускаются.

[001063] Рак предстательной железы в анамнезе (T2NXMX или ниже с оценкой по шкале Глисона ≤ 7), который лечили с определенным намерением (хирургическим путем или с помощью лучевой терапии), по меньшей мере, за 1 год до включения в исследование, является приемлемым, при условии, что субъект считается не имеющим рака предстательной железы и соблюдены следующие критерии:

- Участники, перенесшие радикальную простатэктомию, должны иметь неопределяемый PSA в течение >1 года и при скрининге.
- Участники, перенесшие облучение, должны иметь время удвоения PSA >1 года (на основе по меньшей мере 3 значений, определенных с интервалом >1 месяца) и общее значение PSA, которое не соответствует критериям Феникса для биохимического рецидива (т.е. $<2,0$ нг/мл выше нижнего порога).

[001064] Участники с нелеченным раком предстательной железы с низким риском (оценка

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

по шкале Глисона ≤ 6) при активном наблюдении с временем удвоения PSA >1 года (на основе по меньшей мере 3 значений, определенных с интервалом >1 месяца) также являются соответствующими критериям включения в исследование.

[001065] В настоящее время получает системную противомикробную терапию в отношении активной инфекции (вирусной, бактериальной или грибковой) во время введения первой дозы энфортумаба ведотина. Разрешена рутинная антимикробная профилактика.

[001066] Пациентам с положительным поверхностным антигеном вируса гепатита В и/или антителом к коровому антигену вируса гепатита В; пациентам с отрицательным анализом ПЦР разрешается либо универсальная профилактика, либо использование упреждающего подхода. Подход будет выбран в соответствии с региональными или национальными рекомендациями для пациентов, получающих противоопухолевые средства терапии.

[001067] Активная инфекция гепатита С или известная ВИЧ-инфекция. Пациенты, которые проходили лечение от инфекции гепатита С, допускаются, если у них был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ в течение 12 недель. Тестирование на ВИЧ не требуется, если это не предписано местными органами здравоохранения.

[001068] Пациенты с активным туберкулезом.

[001069] Задokumentированный анамнез церебрального сосудистого события (инсульт или транзиторная ишемическая атака), нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или сердечных симптомов (включая застойную сердечную недостаточность) в соответствии с классом IV NYHA (см. Приложение Е) в течение 6 месяцев до первой дозы энфортумаба ведотина.

[001070] Пациенты с активным кератитом или изъязвлением роговицы. Пациенты с поверхностным точечным кератитом допускаются, если, по мнению исследователя, заболевание адекватно лечится.

[001071] Имеет активное аутоиммунное заболевание, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет (т.е. Применение модифицирующих заболевание средств, кортикостероидов или иммунодепрессантов). Заместительная терапия (например, тироксин, инсулин или физиологическая заместительная терапия кортикостероидами при недостаточности надпочечников или гипопифиза) не считается формой системного лечения и допускается.

[001072] Идиопатический легочный фиброз в анамнезе; организирующая пневмония, медикаментозный пневмонит, идиопатический пневмонит или признаки активного

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

пневмонита на скрининговой КТ грудной клетки.

[001073] До аллогенной трансплантации стволовых клеток или твердых органов.

[001074] Введение живой аттенуированной вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого лекарственного средства. Примеры живых вакцин включают без ограничения следующие: вакцины против кори, паротита, краснухи, варицеллы-зостер (ветряной оспы), желтой лихорадки, бешенства, BCG и брюшного тифа. Сезонные вакцины против гриппа для инъекций, как правило, представляют собой вакцины с убитым вирусом и являются разрешенными; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist®) являются вакцинами с живыми аттенуированными вирусами и не являются разрешенными.

[001075] Другое основное заболевание, которое, по мнению исследователя, ухудшит способность пациента получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение; любые известные психические нарушения или нарушения, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, которые могут помешать взаимодействию с требованиями исследования.

[001076] Пациенты с неконтролируемым диабетом. Неконтролируемый диабет определяется как $HbA1c \geq 8\%$ или $HbA1c$ от 7% до $<8\%$ с ассоциированными симптомами диабета (полиурия или полидипсия), которые иным образом не объясняются.

6.3.6 Средства лечения

6.3.6.1 Вводимые лекарственные средства

[001077] Пациенты в данном исследовании получают дозу 1,25 мг/кг энфортумаба ведотина, вводимого в виде IV инфузии в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND. Хирургическое вмешательство состоит из RC+билатеральной PLND с лечебной целью в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO (Chang 2017). Пациенты также получают энфортумаб ведотин в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла, в общей сложности 6 циклов после RC+PLND.

[001078] Понижающие уровни дозы (до 2 уровней) для энфортумаба ведотина ниже установленной расширенной дозы когорты 1,25 мг/кг будут разрешены для любой когорты, если это рекомендовано SMC и одобрено спонсором исследования.

6.3.6.2 Исследовательское исследуемое лекарственное средство

(i) Описание

[001079] Энфортумаб ведотин получают путем конъюгации химического промежуточного соединения, содержащего как MMAE, так и линкерных субъединиц, с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

цистеиновыми остатками антитела. Полученный ADC содержит в среднем 3,8 молекулы лекарственного средства на антитело. Лекарственный препарат энфортумаб ведотин представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, лиофилизированный порошок от белого до почти белого цвета, который можно разводить для внутривенного введения. Энфортумаб ведотин поставляется во флаконах с однократной дозой 30 мг.

(ii) **Доза и введение**

[001080] Энфортумаб ведотин вводят в виде IV инфузии в дозе 1,25 мг/кг в течение приблизительно 30 минут в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в течение 3 циклов до RC+PLND. Кроме того, пациенты получают энфортумаб ведотин в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности 6 циклов после RC.

[001081] При отсутствии IRR следует рассчитать скорость инфузии для всех пациентов, чтобы достичь приблизительно 30-минутного периода инфузии. Энфортумаб ведотин нельзя вводить в виде в/в толчков или болюсов. Энфортумаб ведотин не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Между дозами энфортумаба ведотина должно пройти не менее 1 недели (7 дней).

[001082] Дозы энфортумаба ведотина рассчитывают на основе фактической массы тела пациента на исходном уровне. Дозы следует пересчитывать, когда масса тела пациента изменяется на $\geq 10\%$ от исходного уровня или предыдущего цикла, или когда выполняются критерии коррекции дозы. Используют фактическую массу тела, за исключением пациентов с массой тела > 100 кг; в таких случаях доза рассчитывается на основе массы тела 100 кг. Максимальная доза, разрешенная в этом исследовании, составляет 125 мг.

[001083] Пациент должен находиться под наблюдением во время введения энфортумаба ведотина и в течение по меньшей мере 60 минут после инфузии в течение первых 3 циклов. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами.

[001084] Место инфузии следует тщательно контролировать в отношении покраснения, отека, боли и инфекции во время и в любое время после введения. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщать о покраснении или дискомфорте во время введения или после инфузии. Институциональные руководящие принципы будут соблюдаться при введении химиотерапевтических средств и меры предосторожности приниматься для предотвращения экстравазации в соответствии с институциональными стандартами и описанными в “Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice”

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(Polovich 2014) и “Management of Chemotherapy Extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines” (Perez Fidalgo 2012). В случае экстравазации энфортумаба ведотина введение комбинированного(ых) лекарственного(ых) средства(средств) следует приостановить до консультации и дальнейшего обсуждения с медицинским монитором/спонсором.

iii) Изменение дозы энфортумаба ведотина

[001085] Снижение дозы в пределах пациента на 1 или 2 уровня дозы (см. таблицу 35) разрешено в зависимости от типа и тяжести токсичности. Пациентам, которым требуется снижение дозы, можно повторно увеличить дозу на 1 уровень (например, пациенты, у которых снижена доза до 0,75 мг/кг, можно повторно повысить только до 1 мг/кг) при условии, что токсичность не требует отмены исследуемого препарата и вернулась к исходному уровню или \leq степени 1. Если токсичность повторяется, повторная эскалация не допускается. Пациенты с АЕ рогавицы ≥ 2 степени не разрешается повторно увеличивать дозу.

[001086] Рекомендации по изменению дозы для токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином, представлены в таблице 37 и таблице 38.

[001087] Снижение дозы в пределах пациента или прерывание лечения вследствие другой токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином, допускается по усмотрению медицинского монитора и исследователя исследовательского центра. Для каждого пациента может быть разрешено снижение дозы в случае токсичности, включая DLT. Период оценки DLT является первым циклом лечения. Пациенты, которые испытывают DLT в период оценки DLT, не должны получать дополнительное лечение, если не продемонстрирована клиническая польза при адекватно контролируемой токсичности и не получено одобрение от медицинского монитора. Последующий уровень дозы будет определен медицинским монитором при обсуждении с исследователем исследовательского центра; тип и тяжесть наблюдаемого АЕ будут приняты во внимание для принятия решения.

[001088] Прерывание дозы для пациентов без предварительного снижения дозы и тех, кто отвечает на лечение, может быть прервано более чем на 3 недели с одобрения медицинского монитора, если токсичность пациента не требует полного прекращения лечения. Пациенты не могут получать другие исследуемые лекарственные средства, лучевую терапию (за исключением паллиативной лучевой терапии симптоматических и непрогрессирующих нецелевых поражений костей) или системную противоопухолевую терапию во время отсрочки дозы. Если токсичность, требующая отсрочки дозы, возникает после дня 1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

введения дозы и не разрешается до дня 8 введения дозы (до дня 10), введение энфортумаба ведотина в день 8 следует пропустить, а не откладывать. Если у пациента снижена доза вследствие токсичности, которая впоследствии разрешается, пациент может возобновить лечение в исходной дозе по усмотрению медицинского монитора и исследователя исследовательского центра. Если имеется прерывание дозы, график оценки ответа не будет скорректирован и все равно должен быть рассчитан от дня 1 цикла 1.

[001089] Прерывание дозы (энфортумаб ведотин, пембролизумаб и/или химиотерапия) может быть разрешено в ситуациях, отличных от связанных с лечением АЕ, таких как медицинские/хирургические явления или логистические причины, не связанные с исследуемой терапией. Участники должны быть возвращены на исследуемую терапию в течение 3 недель после запланированного перерыва, если иное не обсуждается со спонсором. Причина прерывания должна быть задокументирована в протоколе исследования пациента.

Таблица 37. Рекомендуемые изменения дозы для гематологической токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином

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

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
			о прекращении лечения.

Примечание. Гематологическая токсичность относится к анемии, тромбоцитопении, нейтропении и фебрильной нейтропении.

Таблица 38. Рекомендуемые изменения дозы для негематологической токсичности, ассоциированной с энфортумабом ведотином

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Продолжайте на том же уровне дозы. В случае сыпи степени 1 или кожных реакций может продолжаться при том же уровне дозы. При выявлении глазных симптомов и/или изменений зрения пациент должен быть осмотрен квалифицированным оптометристом или офтальмологом.	Продолжать в той же дозе, за исключением случаев невropатии 2 степени или АЕ роговицы. При ухудшении сыпи или кожных реакций следует рассмотреть возможность отмены энфортумаба ведотина до тех пор, пока токсичность не достигнет ≤ 1 степени или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень.	Приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет ≤ 2 степени 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень. При сыпи или кожных реакциях степени 3 приостановить введение энфортумаба ведотина до тех пор, пока токсичность не достигнет степени ≤ 1 или не вернется к исходному уровню, затем возобновить лечение в той же дозе или рассмотреть возможность снижения дозы на 1 уровень. При подозрении на синдром Стивенса-Джонсона (SJS) или подозрении на токсический эпидермальный некролиз (TEN) следует прекратить введение энфортумаба	При АЕ степени 4 прекратить лечение. ^a При подтвержденном SJS или TEN, или при сыпи степени 4 окончательно прекратить лечение. Рвота и/или диарея степени 4, которая нормализуется до степени ≤ 2 в течение 72 часов с поддерживающим лечением, не требует отмены. При гипергликемии степени 4 или уровне глюкозы в крови >500 мг/дл прекратить лечение энфортумабом

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	приостановите прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет ≤ 1 степени или не вернется к исходному уровню, а затем возобновите лечение в той же дозе. При невропатии 2 степени или нежелательных явлениях роговицы приостановить прием препарата до тех пор, пока токсичность не станет \leq степени 1, а затем уменьшить дозу на 1 уровень дозы и возобновить лечение.	ведотина. Рассмотреть возможность направления субъекта дерматологу/специалисту для постановки диагноза и оказания специализированной помощи. Пациентам с подтвержденным SJS или рецидивирующими явлениями сыпи степени 3 необходимо окончательно прекратить терапию. При невропатии степени 3 или АЕ роговицы прекратить лечение. При гипергликемии степени 3 или уровне глюкозы в крови >250 мг/дл прекратить лечение энфортумабом ведотином. Возобновите лечение после того, как гипергликемия/уровень глюкозы в крови составит ≤ 250 мг/дл, и пациент клинически и метаболически стабилен. При выявлении глазных симптомов и/или изменений зрения пациент должен быть осмотрен квалифицированным оптометристом или офтальмологом.	Рассмотреть возможность направления к специалисту для гипергликемии для определения основного диагноза. После того, как уровень глюкозы в крови составит ≤ 250 мг/дл, и пациент станет клинически и метаболически стабильным, введение дозы можно возобновить под тщательным контролем после консультации с медицинским монитором.

а. Дисбаланс электролитов степени 3/4/лабораторные отклонения, которые не

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

ассоциированы с клиническими последствиями или корректируются с помощью добавок/соответствующего лечения в течение 72 часов после их возникновения, не требуют отмены (например, гиперурикемия степени 4). Повышение уровня амилазы/липазы степени 4, не ассоциированное с клиническими последствиями, не требует отмены; приостановить дозу до тех пор, пока токсичность не достигнет степени ≤ 3 или не вернется к исходному уровню, а затем возобновить лечение в той же дозе. Повышение уровня амилазы/липазы степени 3, не ассоциированное с клиническими последствиями, может продолжать лечение в той же дозе. Провести терапию амилазы/липазы степени ≥ 3 с клиническими последствиями до завершения оценки.

[001090] Рекомендуемое лечение инфузионных реакций см. в 6.3.6.4 (i). Рекомендуемое лечение гипергликемии см. в разделе 6.3.6.4 (ii). Рекомендуемое лечение сыпи см. в разделе 6.3.6.4 (iii).

[001091] Пациенты, которые испытывают неприемлемую токсичность, которая связана только с энфортамабом ведотином, должны быть исключены из исследования.

(а) Рекомендации по прекращению лечения, связанные с безопасностью в отношении печени

[001092] При отсутствии объяснения повышенных показателей функциональных проб печени (LFT), таких как вирусный гепатит, ранее существовавшее или острое заболевание печени или воздействие других средств, ассоциированных с повреждением печени, пациент может быть исключен из исследуемого лечения. Исследователь может определить, что дальнейшее лечение в исследовании не отвечает интересам пациента.

[001093] Следует рассмотреть возможность прекращения лечения, если:

- ALT или аспаратаминотрансфераза (AST) $>8 \times$ верхняя граница нормы (ULN)
- ALT или AST $> 5 \times$ ULN более 2 недель
- ALT или AST $>3 \times$ ULN и общий билирубин $>2 \times$ ULN или международное нормализованное отношение (INR) $>1,5$ (если тестирование INR применимо/оценивается)
- ALT или AST $>3 \times$ ULN с появлением симптомов, указывающих на повреждение печени (например, боль или болезненность в правом верхнем квадранте) и/или эозинофилию ($>5\%$)

[001094] Эти рекомендации по прекращению лечения основаны на Руководстве FDA для промышленности (Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009). Рекомендации представляют собой базовое руководство для исследователя, основанное на накопленном клиническом опыте разработки лекарственных средств, и не относятся к

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

клиническому опыту применения энфортумаба ведотина.

[001095] Рекомендуемые критерии мониторинга и оценки безопасности в отношении печени у пациентов с повышением уровня ALT, AST или билирубина степени 2 или выше см. в разделе 6.3.11.

6.3.6.3 *Сопутствующая терапия*

[001096] Все принимаемые сопутствующие лекарственные препараты и препараты крови регистрируются с дня 1 (до введения дозы) до отчетного периода по оценке безопасности (визит ЕОТ или 30 дней после последнего введения исследуемого средства лечения, в зависимости от того, что наступит позже). Любой сопутствующий лекарственный препарат, назначаемый для лечения АЕ, связанного с протоколом исследования, должен регистрироваться с момента получения информированного согласия.

(i) Необходимая сопутствующая терапия

[001097] Необходимой сопутствующей терапии не требуется.

(ii) Разрешенная сопутствующая терапия

[001098] Допускается применение противорвотных средств. Использование инсулина разрешено в составе SOC. Допускается премедикация IRR в соответствии с разделом 6.3.6.4; однако профилактическая премедикация перед исследуемым средством лечения в день 1 цикла 1 для профилактики IRR не может быть назначена.

[001099] Допускается терапия для лечения ассоциированной с энфортумабом ведотином токсичности, как рекомендовано в разделе 6.3.6.2(iii), включая гемопоэтические факторы роста и трансфузии.

[001100] Пациенты, которые получают сильные ингибиторы СYP3A4 или ингибиторы P-gp одновременно с энфортумабом ведотином, должны находиться под наблюдением для выявления нежелательных реакций.

[001101] Допускается рутинная профилактика вакцинами; однако пациенты не могут лечиться живой аттенуированной вакциной во время исследования.

[001102] Стероиды могут использоваться по клиническим показаниям.

(iii) Запрещенная сопутствующая терапия

[001103] Лекарственные препараты или вакцинации, специально запрещенные в критериях исключения, не допускаются в ходе текущего исследования. Если имеются клинические показания к применению каких-либо лекарственных препаратов или вакцинации, специально запрещенных во время исследования, может потребоваться прекращение терапии или вакцинации, предусмотренных испытанием.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[001104] Ниже перечислены конкретные ограничения для сопутствующей терапии или вакцинации в ходе исследования:

- Противоопухолевая системная химиотерапия или биологическая терапия
- Иммуноterapia, не указанная в настоящем протоколе
- Химиотерапия, не указанная в настоящем протоколе
- Исследовательские средства, отличные от пембролизумаба или энфортумаба ведотина
- Лучевая терапия
- Живые вакцины в течение 30 дней до первой дозы исследуемого средства лечения и во время участия в исследовании. Примеры живых вакцин включают без ограничения следующие: вакцины против кори, паротита, краснухи, варицеллы-зостер, желтой лихорадки, бешенства, BCG и брюшного тифа. Сезонные вакцины против гриппа для инъекций, как правило, представляют собой вакцины с убитым вирусом и являются разрешенными; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist) являются вакцинами с живыми аттенуированными вирусами и не являются разрешенными.
- Пиоглитазон

[001105] Участники, которым, по оценке исследователя, требуется использование любого из вышеупомянутых методов лечения для клинического лечения, должны быть исключены из исследования.

6.3.6.4 *Лечение нежелательных реакций*

(i) *Лечение нежелательных реакций*

[001106] Во время инфузии исследуемого средства лечения может возникнуть инфузионная реакция (IRR). Инфузию следует проводить в месте, надлежащим образом оборудованном и укомплектованном персоналом для лечения анафилаксии в случае ее возникновения. Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Поддерживающие меры могут включать введение лекарственных средств для IRR.

[001107] Премедикация при IRR разрешена, как описано ниже; однако профилактическая премедикация перед исследуемым средством лечения в день 1 цикла 1 для профилактики IRR может не назначаться. Пациенты, которые испытали IRR, могут пройти премедикацию для последующих инфузий. Премедикация может включать обезболивающее (например, ацетаминофен или его эквивалент), антигистаминное средство (например, дифенгидрамина

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

гидрохлорид) и кортикостероид, вводимые за приблизительно 30-60 минут до каждой инфузии энфортумаба ведотина или в соответствии с институциональными стандартами. Если пациент испытывает IRR в условиях премедикации, продолжение лечения должно быть обсуждено с медицинским монитором до следующей запланированной дозы.

[001108] В случае возникновения анафилаксии прием исследуемого препарата следует немедленно и навсегда прекратить.

[001109] Если пациент испытывает IRR после введения исследуемых средств лечения и невозможно определить одну причину IRR, необходимо соблюдать соответствующие наборы руководящих принципов для IRR.

(ii) Лечение гипергликемии

[001110] Исследователи должны контролировать уровень глюкозы в крови, и им рекомендуется проводить дополнительные оценки, если наблюдаются какие-либо симптомы гипергликемии, включая тщательную оценку инфекции. Кроме того, если стероиды используются для лечения любого другого состояния, уровень глюкозы в крови может потребовать дополнительного контроля. Если наблюдается повышенный уровень глюкозы в крови, пациенты должны лечиться в соответствии с местным стандартом терапии (SOC), и может быть рассмотрен вопрос о направлении в эндокринологическое отделение.

[001111] Пациентам, особенно имеющим в анамнезе или текущим сахарным диабетом или гипергликемией, следует рекомендовать немедленно сообщить своему врачу, если их уровень глюкозы становится трудно контролировать или если они испытывают симптомы, указывающие на гипергликемию, такие как частое мочеиспускание, повышенная жажда, затуманенное зрение, усталость и головная боль.

[001112] Пациенты, вступившие в исследование с повышенным уровнем HbA1c ($\geq 6,5\%$) на исходном уровне, должны быть направлены к соответствующему поставщику медицинских услуг в течение цикла 1 для контроля уровня глюкозы. Перед каждым введением дозы следует проверять уровень глюкозы в крови и дозу следует отменить при уровне глюкозы в крови >250 мг/дл. Введение дозы может продолжаться после того, как уровень глюкозы в крови пациента нормализуется до ≤ 250 мг/дл, и пациент станет клинически и метаболически стабильным. Использование инсулина разрешено в составе SOC. Уровень глюкозы в крови >500 мг/дл, который считается связанным с энфортумабом ведотином, требует прерывания введения лекарственного средства и полной оценки гипергликемии для определения основного диагноза. Как только

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

гипергликемия/повышенный уровень глюкозы в крови нормализуется до ≤ 250 мг/дл, введение дозы может возобновиться при тщательном мониторинге после консультации с медицинским монитором. Если у пациента наблюдается новое начало сахарного диабета, оцените с помощью метаболической панели кетоны в моче, HbA1c, C-пептид, чтобы оценить новое начало диабета 1 типа в сочетании с СРІ.

(iii) **Лечение сыпи**

[001113] Энфортумаб ведотин представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, направленный на нектин-4. Нектин-4 представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая высоко экспрессируется при карциноме уротелия. Низкие и умеренные уровни нектин-4 также экспрессируются в нормальных тканях, включая кератиноциты кожи, потовые железы и волосяные фолликулы; таким образом, кожные реакции являются ожидаемыми явлениями. Таким образом, кожные реакции представляют собой представляющие интерес АЕ во всех клинических исследованиях энфортумаба ведотина.

[001114] Сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях были выявлены у 15 пациентов, получавших энфортумаб ведотин, некоторые из которых имели летальные исходы. Эти реакции возникали преимущественно во время первого цикла лечения. АЕ, зарегистрированные в этих случаях, включали синдром Стивенса-Джонсона (SJS) (5 случаев), волдырь (3 случая), буллезный дерматит (3 случая), симметричную лекарственную интертригинозную и сгибательную экзантему (SDRIFE; 2 случая) и по 1 случаю эксфолиативного дерматита, эксфолиативной сыпи, эпидермального некроза, орофарингеального пузыря, стоматита и токсического эпидермального некролиза (TEN).

[001115] В исследованиях монотерапии энфортумабом ведотином при карциноме уротелия SAE тяжелых кожных нежелательных реакций были зарегистрированы у 11 из 749 субъектов (1,5%) и включали буллезный дерматит (0,4%), лекарственную сыпь (0,4%), блистер (0,1%), конъюнктивит (0,1%), SJS (0,1%), стоматит (0,1%) и токсическую кожную сыпь (0,1%).

[001116] Пациентам следует рекомендовать немедленно связаться с исследователем, если у них имеются признаки и симптомы кожных реакций, слизистых аномалии оболочек полости рта и глаз, включая мукозит или конъюнктивит. Начиная с первого цикла и на протяжении всего лечения, внимательно следите за пациентами в отношении кожных реакций. При кожных реакциях легкой и умеренной степени тяжести следует рассмотреть возможность соответствующего лечения, такого как местное применение кортикостероидов и антигистаминных средств по клиническим показаниям. При

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

ухудшении сыпи или кожных реакций степени 2 следует рассмотреть возможность отмены энфортумаба ведотина. При тяжелой (степени 3) сыпи или кожных реакциях или подозрении на SJS или TEN следует приостановить введение энфортумаба ведотина и рассмотреть возможность направления на специализированную помощь. Следует окончательно прекратить введение энфортумаба ведотина у пациентов с подтвержденными SJS или TEN, или кожными реакциями степени тяжести 4 или рецидивирующими кожными реакциями степени тяжести 3.

6.3.6.5 *Соблюдение режима лечения*

[001117] Введение исследуемого лекарственного средства будет осуществляться персоналом исследовательского центра и документироваться в первичных документах и индивидуальной регистрационной карте (CRF).

6.3.7 Оценки исследования

6.3.7.1

Скрининговые оценки/оценки исходного уровня

[001118] В данное исследование включены только пациенты, которые соответствуют всем критериям включения и исключения, указанным в 6.3.5. Статус и дата включения регистрируются в CRF.

[001119] История болезни пациента включает в себя тщательный анализ значительного анамнеза, текущих состояний, любого лечения предшествующих злокачественных новообразований и ответа на предшествующее лечение, а также любых сопутствующих лекарственных препаратов.

[001120] Получение свежего образца опухоли из TURBT (ткань должна быть собрана в течение 90 дней после запланированного дня 1 цикла 1), полное обследование глаз, сканирование головного мозга (при наличии клинических показаний) (предпочтительно МРТ с контрастом гадолинием), сканирование костей (при наличии клинических показаний), КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммой брюшной полости и таза для визуализации опухоли на исходном уровне, серология на поверхностный антиген вируса гепатита В и антитело к коровому антигену вируса гепатита В, серология на антитело к вирусу гепатита С, HbA1c, анализ мочи с рефлекторным микроскопическим анализом и тесты функции щитовидной железы требуются для всех пациентов при скрининге.

[001121] На исходном уровне требуются INR/PT/PTT, тест на беременность (либо моча, либо сыворотка крови, для женщин детородного возраста), физикальное обследование (включая массу тела), сбор данных о росте, основных показателях жизнедеятельности, СВС

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

с лейкоцитарной формулой, биохимическая панель сыворотки крови, CrCl, оценка общего состояния по ECOG и ЭКГ. ЕСНО требуется на исходном уровне для субъектов с сердечной недостаточностью класса III по NYHA или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значительными заболеваниями сердца.

6.3.7.2 *Оценки ответа/эффективности*

[001122] Первоначальное стадирование определяется в основном по патологическим данным диагностического TURBT и проверяется местной лабораторией, дополненной стадирующей визуализацией из рентгенографических исследований в соответствии с RECIST версии 1.1. КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограмма брюшной полости и таза будут использоваться за ≤ 28 дней до включения в исследование для первоначального клинического стадирования. Пациенты должны получать один и тот же метод визуализации на протяжении всего исследования для оценки ответа.

[001123] Сканирование до RC должно быть завершено за ≤ 4 недель до RC+PLND, чтобы исключить прогрессирование заболевания, что исключает лечебное хирургическое вмешательство (RC+PLND должны произойти через 12 недель от начала исследуемого лечения). Сканирование до RC должно быть рассмотрено до RC+PLND. Сканирование после исходного уровня RC следует проводить через 6 недель (± 14 дней) после RC+PLND. После визуализации на исходном уровне после RC пациенты должны проходить визуализацию каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет после сканирования на исходном уровне после RC. После этого периода исследования частота визитов, включая оценки ответа, будет снижаться до каждых 24 недель (± 14 дней). Визуализация будет продолжаться до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

[001124] Для пациентов, которые не имеют явления EFS, но которые начинают новое противоопухолевое лечение после RC + PNLN, визуализирующие оценки будут продолжаться во время визитов последующего наблюдения после лечения до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. При подозрении на прогрессирование заболевания также следует проводить визуализацию опухоли (с использованием критериев RECIST версии 1.1).

[001125] Образцы опухолевой ткани, взятые из диагностической TURBT пациента в течение 90 дней до первой дозы исследуемого средства лечения, отправляются для центрального патологоанатомического исследования. Образцы тканей из RC+PLND также

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

отправляют для центрального патологоанатомического исследования для оценки патологического ответа. Опухолевый ответ оценивают после RC+PLND с лечебным намерением с помощью центрального патологоанатомического исследования. Информация о патологическом стадировании включает классификацию TNM, гистологию, количество лимфатических узлов и хирургические края. pCR в качестве первичной конечной точки оценивают на основе центрального патологоанатомического исследования.

[001126] Пациентов также наблюдают в отношении рецидива заболевания с использованием серийной визуализации. Рецидив заболевания определяют рентгенологически подтвержденным прогрессирующим заболеванием в соответствии с RECIST версии 1.1 (оценка исследователя). Необязательные биопсии опухоли во время прогрессирующего заболевания, если таковые имеются, также можно использовать для документирования прогрессирующего заболевания.

[001127] Зафиксированы задержанные запланированные RC+PLND с целью лечения (определяют как >12 недель после последней дозы исследуемого средства лечения) вследствие связанных с лечением АЕ.

[001128] Определения конечных точек исследования см. в разделе 6.3.8.2.

6.3.7.3 Фармакокинетические оценки и оценки АТА

[001129] Образцы крови для анализ РК и АТА собирают на протяжении всего исследования в соответствии с графиком сбора образцов в таблице 39. Валидированные или квалифицированные анализы используют для измерения концентраций ADC, ТАв и ММАЕ энфортумаба ведотина в сыворотке крови или плазме крови. Образцы для РК собирают и архивируют для возможного анализа уровней сопутствующего лекарственного средства или других соединений, связанных с энфортумабом ведотином, таких как циркулирующие метаболиты ММАЕ. Валидированный анализ используют для определения уровней АТА для энфортумаба ведотина в плазме крови. Если инфузии энфортумаба ведотина прекращаются, сбор соответствующих исследовательских образцов больше не требуется. Если в какой-то временной точке проспективный сбор образцов крови для анализа РК больше не требуется, исследовательские центры уведомляются.

6.3.7.4 Исследования биомаркеров

[001130] Образцы для анализов исследовательских биомаркеров собирали в определенные протоколом временные точки (см. таблицу 39). Оценка биомаркеров не используют для отбора пациентов.

[001131] Способы анализа могут включать: иммуногистохимию (ИГХ), секвенирование

ДНК и РНК следующего поколения (NGS), секвенирование бета-цепи Т-клеточного рецептора, ПЦР, проточную цитометрию и иммуноанализы.

[001132] Все пациенты должны предоставить ткань для анализа биомаркеров из архивного образца ткани или недавно полученной пункционной или эксцизионной биопсии опухолевого поражения. Требуется блок опухолевой ткани, фиксированный формалином и залитый парафином (требования к опухолевой ткани см. в руководстве центральной лаборатории). Предпочтительны пункционные и эксцизионные биопсии из опухолевой ткани (бескостные участки). Если это возможно, можно представить свежую пункционную биопсию опухолевого поражения. В случае, если биопсия клинически требуется как часть SOC, ткань должна быть доступна для оценки биомаркеров.

[001133] Исследовательские, предиктивные и прогностические биомаркеры, ассоциированные с наблюдениями за ответом, резистентностью или безопасностью, контролируют до и во время лечения энфортумабом ведотином. Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения измерения энфортумаба ведотина и его метаболитов, а также характеристику микроокружения опухоли (TME) и эффектов лекарственного средства. Анализы могут включать без ограничения ИГХ и секвенирование РНК и ДНК следующего поколения.

(i) **Биомаркеры в крови**

[001134] Первичные эффекты энфортумаба ведотина на опухолевые клетки могут приводить к изменениям состояния активации местных, опухолеассоциированных и периферических иммунных клеток. Оценка биомаркеров в образцах крови и мочи может включать без ограничения циркулирующую опухолевую ДНК, протеомные методики, такие как иммуноферментный анализ (ELISA), иммунологические анализы в качестве маркера ответа опухоли или резистентности к терапии, и маркеры иммунной функции, включая большое количество подмножеств иммунных клеток и цитокинов. Они могут дать представление об изменениях, связанных с лечением, ассоциированных с применением энфортумаба ведотина или энфортумаба ведотина в комбинации с пембролизумабом.

Таблица 39. Временные точки отбора образцов для оценки фармакокинетики, иммуногенности и биомаркеров

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Фармакокинетика и иммуногенность		Биомаркеры крови			Биомаркеры мочи	Тканевые биомаркеры
					PK EV	ATA EV	Сыворотка крови	Плазма крови-1	Плазма крови-2 ^E	Плазма крови-3	Моча
Скрининг	Дни	н.п.	н.п.	н.п.							X ^B

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Фармакокинетика и иммуногенность		Биомаркеры крови				Биомаркеры мочи	Тканевые биомаркеры
					PK EV	ATA EV	Сыворотка крови	Плазма крови-1	Плазма крови-2 ^E	Плазма крови-3	Моча	Опухолевая ткань ^A
	от -28 до 1											
Цикл N1	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии EV	X	X	X	X	X	X	X	
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X							
	День 8	До введения дозы	В течение 4 ч	Начало инфузии EV	X		X	X	X	X	X	
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X							
Цикл N2	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии EV	X	X	X	X	X	X	X	
Цикл N3	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии		X	X	X	X	X	X	
Радикальная цистэктомия ^C						X	X ^F	X ^F	X ^F	X ^F	X ^F	X ^D
Цикл A1	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии EV	X	X	X	X	X	X	X	
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X							
	День 8	До введения дозы	В течение 4 ч	Начало инфузии EV	X		X	X	X	X	X	
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X							
Цикл A2	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии	X		X	X	X	X	X	
Цикл A3	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии		X	X	X	X	X	X	
Цикл A6	День 1	До введения дозы	В течение 24 ч	Начало инфузии EV	X	X	X	X	X	X	X	
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X							
	День 8	До введения дозы	В течение 4 ч	Начало инфузии EV	X		X	X	X	X	X	

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

	День исследования	Время	Окно	Относительное время	Фармакокинетика и иммуногенность		Биомаркеры крови			Биомаркеры мочи	Тканевые биомаркеры
					PK EV	ATA EV	Сыворотка крови	Плазма крови-1	Плазма крови-2 ^E	Плазма крови-3	Моча
		Конец IV инфузии EV	В течение 15 мин.	Конец инфузии EV	X						
Дальнейшее наблюдение	Каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет, затем каждые 24 недели (± 14 дней)	н.п.	± 7 дней	н.п.			X	X	X	X	X ^G

ATA=антитело к терапевтическому средству; EV=энфортумаб ведотин; н.п.=неприменимо; РК=фармакокинетика.

Цикл N1 и т.д.=неoadъювантный цикл 1 и т.д.; цикл A1 и т.д.=адъювантный цикл 1 и т.д. Если в какой-то момент проспективный сбор образцов крови для РК больше не требуется, исследовательские центры будут уведомлены.

Примечание. Для пациентов, которые окончательно прекращают введение энфортумаба ведотина, образцы для анализа РК не будут собираться.

A Если в рамках стандартного лечения собирается опухолевая ткань, не предусмотренная протоколом, ткань может быть представлена для дополнительного анализа биомаркеров.

B Получение образцов ткани из TURBT (ткань должна быть взята с помощью TURBT в течение 90 дней после запланированного цикла 1 дня 1)

C Радикальная цистэктомия + двусторонняя PLND с лечебным намерением будет выполнена на неделе 12 (± 7 дней) от начала исследуемого лечения. Все образцы, кроме опухолевой ткани, должны быть собраны в течение 7 дней до RC. Опухолевая ткань должна быть получена в день RC.

D См. раздел 6.3.7.4 и лабораторное руководство по требованиям к сбору тканей для RC.

E Клеточный осадок будет образовываться из пробирки для сбора плазмы крови-2. Дальнейшие инструкции по обработке в исследовательском центре задокументированы в лабораторном руководстве.

F Образцы крови и мочи должны быть взяты в течение 7 дней до RC.

G Проведите биопсию в случае, если во время последующего визита или визита EOT будет взята ткань, не предусмотренная протоколом.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(ii) Биомаркеры в опухолевой ткани

[001135] Чтобы понять взаимосвязь между биологическими характеристиками опухолей до лечения и результатами пациента, исследуют ткань из TURBT (биопсии опухоли). Биопсию оценивают в отношении специфических фармакодинамических, предиктивных и прогностических биомаркеров в опухоли. Если ткань доступна из стандартной биопсии, собранной после включения в исследование (до прогрессирования заболевания после лечения энфортумабом ведотином), ее также можно исследовать.

[001136] Для выявления новых биомаркеров требуется опухолевая ткань из диагностических образцов TURBT и RC+PLND (тонкоигольная аспирация не подходит). Если в рамках SOC проводятся дополнительные биопсии после лечения, образцы также можно использовать для дополнительной идентификации биомаркеров ответа и механизма действия и резистентности к лечению.

[001137] Оценка биомаркеров в опухолевой ткани может включать без ограничения центральную оценку экспрессии нектин-4 с помощью ИГХ и секвенирования следующего поколения, подтипирование опухоли, анализ микроокружения опухоли и профилирование соматических мутаций или изменений в генах или РНК, обычно измененных при раке.

6.3.7.5 Репозиторий биообразцов

[001138] Для пациентов в США, которые предоставляют дополнительное согласие, оставшаяся неидентифицированная неиспользованная кровь, моча и/или ткань сохранены спонсорами и использованы для будущих исследований, включая без ограничения оценку мишеней для новых терапевтических средств, биологию механизмов чувствительности и резистентности к ADC и идентификацию биомаркеров ADC. Образцы крови, мочи и тканей, пожертвованные для будущих исследований, хранятся в течение периода до 25 лет. Если дополнительное согласие не предоставлено, любые оставшиеся биологические образцы уничтожаются после завершения исследования.

6.3.7.6 Сообщенные пациентом результаты (PRO)

[001139] Оценки PRO выполняют с использованием EQ 5D-5L (подробную информацию см. в разделе 6.3.7.6 ii). Оценки выполняют в течение 2 дней до введения дозы в неоадьювантных циклах 1-3 дня 1 и 8. После завершения неоадьювантных циклов пациенты выполняют ePRO один раз в RC+PLND (если применимо) и при EOT. После RC+PLND (если применимо) и EOT пациенты проходят оценки PRO один раз каждые 12 недель в течение 2 лет (для периода последующего наблюдения) и один раз каждые 24 недели после этого (для периода долгосрочного последующего наблюдения). В дни визита

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

для введения дозы оценки должны быть завершены до введения исследуемого лекарственного средства.

[001140] Оценки выполняются пациентом дома на электронном устройстве (предпочтительном носителе для отчетности), которое предоставляется каждому пациенту при первом визите клиники. Устройство имеет предварительно установленные напоминания для пациента, чтобы заполнить свои оценки в заранее определенные временные точки. Исследовательские центры обязаны контролировать соответствие пациентов устройствам ePRO через онлайн-портал. Об оценках можно сообщать на бумаге или клиническим персоналом по телефону (с использованием утвержденных сценариев, которые будут доступны для исследовательских центров), только если использование электронного устройства невозможно. При использовании бумажных методов или методов опроса пациентам предоставляются инструкции по заполнению оценок во время визитов в клинику, до введения дозы и в заранее определенные временные точки. При сборе данных исследователь или уполномоченное лицо исследовательского центра должны проверить данные оценки в отношении их правильного заполнения. Исследователь или уполномоченное лицо исследовательского центра, а также персонал исследовательского центра обучены тому, как оказывать поддержку каждому пациенту при использовании устройства PRO (или бумажную оценку, только если использование электронного устройства невозможно).

(i) Основной опросник качества жизни EORTC, QLQ-C30

[001141] Оценка основного качества жизни EORTC (QLQ-C-30) была разработана для измерения аспектов QoL, относящихся к пациентам с широким спектром видов рака, которые участвуют в клинических испытаниях (Aaronson 1993); (Sneeuw 1998). Текущая версия основного инструмента (QLQ-C30, версия 3) изображена на **фиг. 3** Оценка из 30 пунктов, состоящая из следующего:

- 5 функциональных доменов (физическая, ролевая, когнитивная, эмоциональная и социальная);
- 3 шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота);
- Отдельные пункты по симптомам (одышка, потеря аппетита, нарушение сна, запор, диарея) и финансовым последствиям заболевания и;
- 2 глобальных элемента (здоровье, общее качество жизни)

[001142] Каждый домен оценивается от 0 до 100. Для общего состояния здоровья/QoL и баллов функционального домена более высокие баллы представляют собой лучший QoL и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

функционирование соответственно. Для шкал симптомов более высокие баллы представляют большую симптоматику.

(ii) **Параметры EuroQol-5 (EQ-5D-5L)**

[001143] EQ-5D — это стандартизированный инструмент, разработанный EuroQOL Group для использования в качестве общей оценки состояния здоровья на основе предпочтений. Он применим к широкому спектру состояний здоровья и методов лечения и обеспечивает простой описательный профиль и единое значение индекса для состояния здоровья. EQ-5D представляет собой самооценку функционирования и благополучия из 5 пунктов, которая оценивает 5 аспектов здоровья, включая подвижность, самообслуживание, повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию (см. **фиг. 4**). Каждое измерение включает 3 уровня (нет проблем, некоторые/умеренные проблемы, экстремальные проблемы). Уникальное состояние здоровья EQ-5D определяется путем объединения 1 уровня каждого из 5 измерений. Ответы на 5 пунктов затем преобразуются во взвешенный индекс состояния здоровья (оценка полезности) на основе значений, полученных из выборки населения в целом (Herdman 2011). Оценка полезности для здоровья составляет от 0 до 1, где 0 представляет собой смерть, а 1 представляет собой идеальное здоровье. В дополнение к оценке полезности, эта оценка также регистрирует самооценку состояния здоровья респондента по вертикальной градуированной (от 0 до 100) визуальной аналоговой шкале.

6.3.7.7 Оценка безопасности

[001144] Оценка безопасности в ходе данного исследования состоит из наблюдения и регистрации АЕ, включая SAE (серьезные нежелательные явления), регистрации сопутствующих лекарственных средств и измерений результатов физикального обследования, указанного в протоколе, мониторинга сердечной деятельности и лабораторных анализов.

[001145] Безопасность контролируется в ходе исследования SMC, как описано в разделе 6.3.4.1.

(i) **Нежелательные явления**

(a) **О нежелательных явлениях**

[001146] **Неблагоприятное событие**

[001147] Согласно Руководству E2A Международного совета по гармонизации (ICH) «Определения и стандарты для ускоренной отчетности» и 21 Своду федеральных правил (CFR) 312.32 «Отчетность о безопасности новых лекарственных средств (IND)», АЕ

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

(adverse event) представляет собой любое неблагоприятное медицинское явление у пациента или субъекта клинического исследования, которому вводили лекарственное средство и который не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением.

[001148] При определении того, следует ли регистрировать результат теста, медицинское состояние или другое происшествие в CRF АЕ и ранее существовавших состояний, следует учитывать следующую информацию:

- С момента информированного согласия до дня, предшествующего 1-му дню исследования, следует регистрировать только АЕ, связанные с протоколом исследования. АЕ, связанное с протоколом, определяется как неблагоприятное медицинское явление, происходящее в результате процедуры, предусмотренной протоколом.
- Все медицинские состояния, присутствующие или продолжающиеся до введения дозы в 1-й день исследования, должны быть зарегистрированы.
- Все АЕ (независимо от связи с исследуемым лекарственным средством) должны регистрироваться с дня 1 исследования (до введения дозы) до конца отчетного периода по оценке безопасности (см. раздел 6.3.7.7 (i)(c)). Осложнения, возникающие в связи с любой процедурой (например, биопсией), должны регистрироваться как АЕ, независимо от того, была ли процедура предусмотрена протоколом или нет.
- Изменения в медицинских состояниях и нежелательных явлениях, включая изменения в тяжести, частоте или характере, в течение отчетного периода безопасности должны быть зарегистрированы.
- Как правило, отклонение лабораторных показателей от нормы не должно регистрироваться как АЕ, если только оно не связано с клиническими признаками или симптомами, не требует вмешательства, не приводит к SAE или не приводит к прекращению исследования или прерыванию/прекращению исследуемого лечения. При регистрации АЕ, возникшего в результате лабораторных отклонений, следует регистрировать результирующее медицинское состояние, а не саму аномалию (например, записывать «анемию», а не «низкий гемоглобин»).

[001149] Серьезные нежелательные явления

[001150] АЕ следует классифицировать как SAE, если оно соответствует одному из следующих критериев:

- Фатальный: АЕ приводит к смерти.
- Опасный для жизни: АЕ подвергали пациента непосредственному риску смерти. Эта классификация не применяется к АЕ, которое гипотетически могло бы привести к смерти,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

если бы оно было более тяжелым.

- Госпитализация: АЕ привело к госпитализации или продлению существующей стационарной госпитализации. Госпитализация для плановых медицинских или хирургических процедур или лечения, запланированного до подписания информированного согласия в исследовании или плановых осмотров, не является SAE по этому критерию. Поступление в паллиативное отделение или хоспис госпитализацией не считается. Заранее запланированные госпитализации для терапевтических, диагностических или хирургических вмешательств по поводу основного рака или целевого заболевания, которое не ухудшилось во время клинического исследования, не должны фиксироваться как SAE.
- Недееспособность/непригодность: АЕ, которое привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или существенному нарушению способности пациента вести нормальную жизнедеятельность.
- Врожденная аномалия или врожденный дефект: Неблагоприятный исход у ребенка или плода пациента, подвергшегося воздействию молекулы или изучаемого режима лечения до зачатия или во время беременности.
- Медицински значимые: АЕ не соответствовало ни одному из вышеперечисленных критериев, но могло представлять опасность для пациента и могло потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов или включать подозрение на передачу через лекарственный препарат инфекционного агента.

[001151] Серьезность нежелательного явления

[001152] Степень тяжести АЕ следует оценивать с использованием NCI СТСАЕ версии 4.03. Эти критерии приведены в подшивке операций.

[001153] Тяжесть и серьезность АЕ оцениваются независимо. «Тяжесть» характеризует интенсивность АЕ. «Серьезный» — это нормативное определение, которое служит руководством для спонсора при определении обязательств по отчетности (см. определение SAE выше).

[001154] Связь нежелательного явления с исследуемым лечением

[001155] Связь каждого АЕ с энфортумабом ведотином и/или пембролизумабом и/или карбоплатином/дизплатином/гемцитабином должна оцениваться исследователем с использованием следующих критериев.

- Связанные: имеются данные, свидетельствующие о причинно-следственной связи

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

между лекарственным средством и АЕ, такие как единичное возникновение явления, которое является необычным и, как известно, сильно ассоциировано с экспозицией лекарственного средства (например, ангионевротический отек, повреждение печени, синдром Стивенса-Джонсона) или одно или несколько явлений, которые обычно не ассоциированы с экспозицией лекарственного средства, но в остальном редко встречаются в популяции, подвергшейся экспозиции лекарственного средства (например, разрыв сухожилия)

- Несвязанное: другая причина АЕ более вероятна (например, из-за основного заболевания или часто встречается в исследуемой популяции), или невозможно установить временную последовательность между началом АЕ и введением исследуемого лечения, или рассматривается причинно-следственная связь биологически неправдоподобной

(b) Процедуры выявления и регистрации нежелательных явлений

[001156] Исследователь и исследовательский персонал должны сообщать обо всех АЕ и SAE, выявленных во время опроса пациента, обнаруженных во время физического осмотра, лабораторных анализов и/или другими способами, путем записи их в CRF и/или форме SAE, в зависимости от обстоятельств.

[001157] Выявление нежелательных явлений

[001158] При каждом учебном посещении следует использовать открытый или ненаправленный метод опроса, чтобы получить сообщения о АЕ.

[001159] Регистрация нежелательных явлений

[001160] В CRF АЕ и ранее существовавших состояний должна быть записана следующая информация:

- Описание, включая даты начала и разрешения
- Соответствует ли он критериям SAE
- Тяжесть
- Связь с исследуемым лечением или другая причинно-следственная связь
- Исход

[001161] Диагноз по сравнению с признаками или симптомами

[001162] Как правило, использование единого диагноза предпочтительнее, чем перечисление отдельных симптомов. Группирование симптомов в диагноз должно производиться только в том случае, если каждый составляющий признак и/или симптом является подтвержденным с медицинской точки зрения компонентом диагноза, подтвержденным стандартными медицинскими учебниками. Если какой-либо аспект

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

признака или симптома не вписывается в классическую схему диагностики, сообщите об отдельном симптоме как об отдельном АЕ.

[001163] Важными исключениями для этого исследования являются нежелательные реакции, связанные с инфузией исследуемого лекарственного средства. Для IRR следует записать термин NCI CTCAE «реакция, связанная с инфузией» с общим уровнем тяжести (согласно NCI CTCAE). Кроме того, следует записать каждый признак или симптом реакции как отдельное АЕ. Если при данном явлении, связанном с инфузией, возникает несколько признаков или симптомов, каждый признак или симптом следует регистрировать отдельно с указанием его степени тяжести.

[001164] Регистрация серьезных нежелательных явлений

[001165] Для SAE следует записать явление(я) как в CRF, так и в форме SAE.

[001166] При регистрации SAE следует учитывать следующее:

- Смерть – это результат явления. Явление, приведшее к смерти, должно быть зарегистрировано и отражено как в форме SAE, так и в CRF.
- Для госпитализаций, хирургических или диагностических процедур заболевание, приведшее к хирургической или диагностической процедуре, должно регистрироваться как SAE, а не сама процедура. Процедура должна быть описана в описательной части как часть действий, предпринятых в ответ на болезнь.

[001167] Прогрессирование основного рака

[001168] Поскольку прогрессирование основного злокачественного новообразования оценивается как переменная эффективности, его не следует регистрировать как АЕ или SAE. Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (например, «прогрессирование опухоли» или «метастазы») не должны регистрироваться как АЕ или SAE (эти данные фиксируются при оценке эффективности). Клинические симптомы и признаки прогрессирования заболевания (например, «усталость», «одышка») могут быть зарегистрированы как АЕ или SAE, если симптом не может быть определен как исключительно вследствие прогрессирования основного злокачественного новообразования или не соответствует ожидаемой картине прогрессирования исследуемого заболевания; не сообщайте о прогрессировании заболевания в качестве термина АЕ. Кроме того, об осложнениях прогрессирования основного злокачественного новообразования следует сообщать как о АЕ или SAE.

[001169] Смерть – это результат явления. Явление, приведшее к смерти, должно быть зарегистрировано и отражено как в форме SAE, так и в CRF.

[001170] Беременность

[001171] Уведомление о безопасности лекарственного средства: Следует заполнить форму отчета о беременности для всех беременностей, которые наступили с момента приема первой дозы исследуемого лекарственного средства до 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства (средств), включая любые беременности, наступившие у партнера исследуемого пациента мужского пола. Следует сообщать о беременностях, которые происходят у партнера пациента-мужчины, только если предполагаемая дата зачатия наступает после первой дозы исследуемого лекарственного средства пациентом-мужчиной. Отправить электронное письмо или факс в отдел безопасности лекарственных средств в течение 48 часов после того, как стало известно о беременности (см. адрес электронной почты или номер факса, указанный в форме отчета о SAE). Все беременности контролируются в течение всего срока; следует сообщать обо всех перинатальных и неонатальных исходах. Младенцы должны наблюдаться в течение по меньшей мере 8 недель.

[001172] Сбор данных в CRF. Все беременности (как описано выше), которые происходят в течение 30 дней после введения последней дозы исследуемого(ых) лекарственного(ых) средства(средств), также регистрируются в CRF AE и предшествующих состояний.

[001173] Аборт, будь то случайный, терапевтический или спонтанный, следует регистрировать как SAE. О врожденных аномалиях или врожденных дефектах, как определено «серьезным» критерием выше (см. определения в разделе 6.3.7.7(i)(a)), следует сообщать как о SAE.

[001174] Нежелательные явления со стороны роговицы

[001175] AE в виде изъязвления роговицы или кератита ≥ 2 степени должны быть классифицированы в соответствии с их соответствующими категориями NCI CTCAE. AE, связанные с язвой роговицы или кератитом 1-й степени должны быть классифицированы в соответствии с критериями «Глазные заболевания – Другое, указать». Другие AE роговицы должны быть зарегистрированы и классифицированы в соответствии с критериями «Нарушения зрения – Другое, указать».

[001176] Диабет и гипергликемия

[001177] Оценка диабета должна основываться на NCI CTCAE v4.03 «Термин явления непереносимости глюкозы». Оценка гипергликемии должна основываться на NCI CTCAE v4.03 «Термин явления гипергликемии».

[001178] Нежелательные явления возможного печеночного происхождения

[001179] Если АЕ сопровождается увеличением значений функциональных тестов печение (LFT) (например, AST, ALT, билирубина и т.д.) или предполагается, что оно связано с дисфункцией печени, см. раздел 6.3.11 для получения подробной информации о рекомендуемом мониторинге и оценке нарушений функции печени. Рекомендации по прекращению лечения, связанные с безопасностью для печени, см. в разделе 6.3.6.2(iii)(a).

[001180] Следует тщательно контролировать состояние пациентов с АЕ печеночного происхождения, сопровождающимися нарушениями LFT.

(с) Отчетные периоды для нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений

[001181] О АЕ и SAE для неoadьювантной и адьювантной терапии следует сообщать с дня 1 исследования до EOT или через 30 дней после вмешательства в рамках исследования, в зависимости от того, что наступит позже. Сообщается о SAE, возникающих после отчетного периода по оценке безопасности, которые оцениваются как связанные с энфортамабом ведотином или RC+PLND.

(d) Серьезные нежелательные явления требуют немедленного сообщения
[001182] В течение 24 часов после наблюдения или получения информации о SAE исследователи должны сообщить о явлении спонсору, независимо от связи явления с исследуемой схемой лечения.

[001183] Для первоначальных отчетов о SAE имеющиеся сведения о случаях должны быть записаны в форме SAE. Как минимум, должно быть включено следующее:

- Номер пациента
- Дата начала явления
- Описание явления
- Оценка причинно-следственной связи исследователем
- Исследуемое лечение, если известно

[001184] Заполненная форма о SAE и сопроводительный лист по факсу о SAE подлежат отправлению по электронной почте или по факсу в отдел безопасности лекарственных средств спонсора в течение 24 часов.

[001185] Соответствующая последующая информация должна быть представлена спонсору, как только она станет доступной.

(ii) **Клинические лабораторные анализы**

[001186] Образцы отбираются для центральных и местных лабораторий.

[001187] Местное лабораторное тестирование включает в себя институциональные

стандартные тесты в отношении соответствия критериям включения в исследование, оценку безопасности и принятие клинических решений. Все местные лабораторные результаты должны быть рассмотрены до введения исследуемого лекарственного средства, чтобы определить, следует ли продолжить дозирование или требуется изменение дозы.

[001188] Следующие лабораторные оценки выполняются местной лабораторией для оценки безопасности в запланированные временные точки (см. таблицу 41) в ходе исследования

- Биохимический анализ сыворотки будет включать следующие тесты: альбумин, щелочная фосфатаза, ALT, AST, бикарбонат, азот мочевины крови, кальций, креатинин, хлорид, глюкоза, лактатдегидрогеназа, фосфор, калий, натрий, общий билирубин, амилаза, липаза, мочевая кислота и GFR. Примечание. Перед введением дозы убедитесь, что уровень глюкозы в крови составляет <250 мг/дл (см. раздел 6.3.6.4). Пациенты с диабетом должны пройти тестирование в клинике, а уровень глюкозы в крови должен быть <250 мг/дл до введения дозы. Использование инсулина разрешено в рамках SOC.
- СВС с дифференциалом должен включать следующие тесты: количество лейкоцитов с дифференциацией из пяти частей (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы), количество тромбоцитов, гемоглобин и гематокрит.
- CrCl на исходном уровне, как определено в соответствии с институциональными стандартами.
- Тесты функции щитовидной железы, в том числе: трийодтиронин или свободный трийодтиронин, свободный тироксин и тиреотропный гормон
- Стандартный анализ мочи (с рефлекторной микроскопией).
- INR/PT/PTT
- Серология поверхностного антигена гепатита В и корового антитела против гепатита В.
- Серология антител к гепатиту С. В случае положительного результата следует провести тестирование с помощью полимеразной цепной реакции/вирусной нагрузки.
- Тест на бета-хорионический гонадотропин человека в сыворотке крови или моче у женщин детородного возраста.
- HbA1c. Если уровень HbA1c повышен ($\geq 6,5\%$), направьте пациента к соответствующему врачу во время цикла 1 для контроля уровня глюкозы.

(iii) **Физикальное обследование, включая вес**

[001189] Физикальное обследование должно включать оценку следующих частей/систем

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

тела: кожа, живот, конечности, голова, сердце, легкие, шея и неврологические состояния. Рост определяется только во время визита исходного уровня. Вес измеряется в определенные временные точки (см. таблицу 41) и дополнительно в соответствии с институциональными стандартами, если это применимо, но его не нужно измерять при визитах после ЕОТ.

(iv) Функциональный статус ECOG

[001190] Функциональный статус ECOG (Восточная объединенная онкологическая группа) (таблица 43) будет оцениваться в указанные протоколом временные точки (см. таблицу 41).

(v) Мониторинг сердечной деятельности

[001191] ЭКГ проводят на исходном уровне и во время визита ЕОТ. Дополнительные ЭКГ следует проводить по клиническим показаниям. Стандартные ЭКГ в 12 отведениях выполняют после того, как пациент находился в положении лежа в течение по меньшей мере 5 минут. Оценка ЭКГ должна быть выполнена до получения образцов для оценки РК и биомаркеров, если это возможно. Для пациентов с сердечной недостаточностью класса III по NYHA (см. раздел 6.3.10) или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значимыми заболеваниями сердца на исходном уровне требуется трансторакальная ЭСНО. При клинических показаниях в будущем при тестировании следует использовать тот же метод.

(vi) Полное обследование глаз

[001192] Пациенты проходят полное обследование глаз при скрининге, проводимом квалифицированным окулистом или офтальмологом, включая без ограничения: остроту зрения, щелевую лампу, тонометрическое исследование и расширенное исследование глазного дна. Последующие обследования глаз будут проводить по клиническим показаниям. Обследование с помощью щелевой лампы ЕОТ требуется для пациентов, которые испытывают АЕ со стороны роговицы во время исследования. Обследования с использованием щелевой лампы ЕОТ (требуется только для пациентов, у которых наблюдались АЕ со стороны роговицы во время исследования) должны проводиться по меньшей мере через 4 недели после введения последней дозы.

6.3.7.8 Оценки после лечения

(i) Последующие оценки

[001193] Перечисленные ниже оценки проводятся каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет от исходного сканирования после RC, а затем каждые 24 недели (± 14 дней) до

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, отзыва согласия или закрытия исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше.

- Физикальный осмотр (включая вес)
- Общий статус по шкале ECOG
- КТ с IV контрастом грудной клетки и урограммой живота и таза. Если контрастные вещества противопоказаны, обратитесь к текущим Рекомендациям по получению визуализации (см. раздел 6.3.12) для получения информации о предпочтительных вариантах сканирования и контрастирования. Последующие сканирования будут выполняться с использованием тех же рентгенологических методов.
- Оценка QoL PRO (EQ-5D-5L)
- Сканирование головного мозга (при клинических показаниях)
- Сканирование костей (при клинических показаниях)

(ii) Долговременные последующие оценки

[001194] Во время долгосрочного наблюдения с пациентами связываются каждые 24 недели (± 14 дней) для определения статуса выживаемости, оценки QoL PRO (EQ-5D-5L) (для когорты L) и сбора последующей информации о противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

6.3.7.9 Соответствие измерений

[001195] Меры безопасности, которые используют в данном исследовании, считаются стандартными процедурами для оценки потенциальных нежелательных эффектов исследуемых лекарственных препаратов.

[001196] Определение противоопухолевой активности основано на подтвержденных оценках объективного ответа, как определено RECIST, версия 1.1 (Eisenhauer 2009) (см. таблицу 42), а решения исследователя о лечении будут основаны на RECIST, версии 1.1. Критерии RECIST считаются стандартными в онкологической практике для этого типа новообразования, и интервалы оценки в этом протоколе являются подходящими для лечения заболевания.

[001197] Иммуногенность обычно оценивается для биологических препаратов; поэтому проводят стандартные тесты для выявления возможного присутствия специфических антител к энфортумабу ведотину.

[001198] Фармакокинетические оценки также часто используются в клинических исследованиях, чтобы помочь охарактеризовать взаимосвязь доза-воздействие-реакция.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[001199] Исследовательские измерения биомаркеров в образцах периферической крови позволяют коррелировать с фармакокинетической оценкой и широко используются в клинических исследованиях. Оценки, проведенные на опухолевой ткани до лечения, также распространены. Образцы биомаркеров как периферической крови, так и опухоли оценивают с использованием общепринятых стандартных тестов.

[001200] RC+PLND с лечебным намерением обычно осуществляется через 8-12 недель после постановки диагноза МIBC, что дает уникальную возможность протестировать новые периоперационные терапевтические подходы.

[001201] Патологическое снижение стадии (\leq pT1) до немышечно-инвазивного заболевания в ответ на NAC является общепризнанным биомаркером улучшенной OS и будет считаться подходящей конечной точкой для неадьювантных исследований (Sonpavde 2009; Chism 2013).

6.3.8 Методы анализа данных

6.3.8.1 Определение объема выборки

[001202] В данное исследование может быть включено приблизительно 50 пациентов.

[001203] Размер выборки не основан на расчетах мощности для проверки формальной гипотезы, а выбран на основе точности оценки pCRR, характеризуемой 95% CI.

[001204] Для объема выборки из 50 пациентов и при условии, что pCRR (частота полного патоморфологического ответа) составляет 30% или 40%, 2-сторонние 95% CI приведены ниже в таблице 40.

Таблица 40

pCRR	95% точный CI (n=20)	95% точный CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

6.3.8.2 Определения конечных точек исследования

(i) Частота полного патоморфологического ответа (pCRR)

[001205] pCRR определяется как доля пациентов, имеющих pCR. pCR определяется как отсутствие жизнеспособной опухоли (pT0N0) в исследуемой ткани из RC+PLND.

(ii) Частота снижения патоморфологической стадии (pDSR)

[001206] pDSR определяется как доля пациентов с pDS. pDS определяется как пациенты с <pT2 (включая pT0, pTis, pTa, pT1) и N0 в исследуемой ткани из RC+PLND.

(iii) Выживаемость без признаков заболевания (DFS)

[001207] DFS определяется как время от исходного сканирования после RC до первого

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

возникновения следующего:

- Местный или отдаленный рецидив, оцененный с помощью КТ или МРТ и/или биопсии; или
- Смерть по любой причине.

(iv) **Бессобытийная выживаемость (EFS)**

[001208] EFS определяется как время от начала введения исследуемого препарата до первого возникновения любого из следующих явлений:

- Рентгенологическое прогрессирование заболевания, исключающее хирургическое вмешательство с целью лечения до RC+PLND
- Неспособность пройти RC+PLND для участников с остаточным мышечно-инвазивным заболеванием и/или любым присутствующим рентгенологическим заболеванием
- Макроскопическое остаточное заболевание, оставшееся во время RC+PLND (хирург не может завершить операцию по лечению вследствие неоперабельной опухоли или недавно обнаруженного метастатического заболевания)
- Местный или отдаленный рецидив после RC, оцененный с помощью КТ или МРТ и/или биопсии. Если биопсия невозможна вследствие безопасности участника, будет достаточно только КТ/МРТ
- Смерть от любой причины

[001209] Примечание. Второе первичное злокачественное новообразование, не связанное с уротелием, не считается явлением.

[001210] Данные EFS будут цензурироваться, как описано ниже, для первичного анализа EFS:

- Пациенты, которые не отказываются от операции и не имеют каких-либо явлений EFS, цензурируются на дату последней оценки заболевания;
- Пациенты без заболевания, с NMIBC или неполной оценкой, которые отказываются от хирургического вмешательства, цензурируются при последней оценке заболевания до отказа от операции;
- Пациенты с остаточным MIBC или прогрессирующим заболеванием, которые отказываются от хирургического вмешательства, будут учитываться как явления. Пациенты, которые отказываются от хирургического вмешательства, но не проходят сканирование после скрининга, будут подвергаться цензурированию в день 1 исследования.

(v) **Общая выживаемость**

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

[001211] OS определяется как время от начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. При отсутствии подтверждения смерти OS цензурируется в последнюю дату, когда известно, что пациент жив.

6.3.8.3 *Статистические и аналитические планы*

[001212] Статистические и аналитические планы, представленные ниже, обобщают более полные планы, которые должны быть подробно описаны в статистическом аналитическом плане (SAP). Изменение методов анализа данных, описанных в протоколе, требует внесения поправок в протокол только в том случае, если оно изменяет основную особенность протокола. SAP завершается до блокировки базы данных. Любые изменения методов, описанных в окончательном SAP, описаны и обоснованы в отчете о клиническом исследовании.

(i) **Общие соображения**

[001213] Ответ заболевания обобщается на основе ответа патологической опухоли во время RC+PLND на основе центральных патологоанатомических исследований. Ответ опухоли, основанный на визуализации, также обобщается в соответствии с критериями RECIST версии 1.1, оцененными исследователем и BICR.

[001214] В целом, представлены описательные статистические данные, которые включают количество наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимум и максимум для непрерывных переменных, а также количество и проценты (пропущенных) по категориям для категориальных переменных.

[001215] Если не указано иное, CI рассчитывается при двустороннем уровне 95%.

[001216] Двусторонний 95% точный CI с использованием методологии Клоппера-Пирсона (Clopper 1934) рассчитывается для частоты ответа, где это применимо (например, ORR, DCR, pCRR и pDSR).

[001217] Для конечных точек времени до явления среднее время выживаемости оценивают с использованием метода Каплана-Мейера; соответствующий 95% CI рассчитывают на основе комплементарного двойного логарифмического преобразования (Collett 1994).

[001218] **Преобразования данных и деривации**

[001219] Переменные времени, основанные на 2 датах, например, дате начала и дата окончания, рассчитываются как (дата окончания – дата начала + 1) (в днях), если иное не указано в разделе запланированного анализа.

[001220] Если в плане анализа не указано иное, исходные значения, используемые во всех

анализах, являются самыми последними измерениями, не пропущенными до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[001221] Совокупности для анализа

[001222] Совокупность для анализа безопасности включает всех пациентов, которые получали любое количество исследуемого лекарственного средства (либо энфортумаба ведотина, либо комбинированного средства). Совокупность для анализа безопасности используется для всех анализов безопасности.

[001223] Совокупность для полного анализа (FAS) включает всех пациентов, включенных в исследование и получавших любое количество исследуемого лекарственного средства (энфортумаб ведотин или комбинированное средство). FAS используется для анализа конечных точек эффективности. Обратите внимание, что анализируемая популяция для pCR включает всех пациентов в FAS, за исключением пациентов без заболевания, которые отказываются от хирургического вмешательства. Совокупность для анализа в отношении pDS включает всех пациентов в FAS, которые подвергаются хирургическому вмешательству и имеют образец ткани, исследованный из RC+PLND. Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания обобщены на основе FAS.

[001224] Совокупность для анализа эффективности включает всех пациентов в FAS, у которых было по меньшей мере 2 оценки ответа после исходного уровня или которые прекратили лечение по любой причине. Совокупность для анализа эффективности используют для дополнительных анализов конечных точек эффективности.

[001225] Совокупность для анализа РК включает всех пациентов, которые получали энфортумаб ведотин и у которых был взят по меньшей мере 1 образец крови и проанализирован на концентрацию энфортумаб ведотина, ММАЕ или TAb. Соответствующие записи о времени введения дозы и взятия образцов также должны быть доступны для всех концентраций энфортумаба ведотина, ММАЕ и TAb. Совокупность для РК анализа используется для анализа РК параметров.

[001226] Дополнительные совокупности для анализа пациентов могут быть определены в SAP.

[001227] Исследование подгрупп

[001228] В качестве поискового анализа для выбранных конечных точек может быть проведен анализ подгрупп.

[001229] Сроки проведения анализов

[001230] Первичные анализы проводят после того, как все пациенты, получавшие

лечение, завершили назначенные им в исследовании мероприятия и получили надлежащее последующее наблюдение за исследованием.

[001231] Могут быть определены дополнительные даты завершения сбора данных, и могут возникнуть соответствующие блокировки базы данных, чтобы обеспечить более точные оценки конечных временных точек до явления.

(ii) Распределение пациентов

[001232] Учет исследуемых пациентов по распределению сведен в таблицу, а количество пациентов в каждой совокупности для анализа обобщено по когортам и в целом. Пациенты, прекратившие введение исследуемого средства лечения, и пациенты, прекратившие участие в исследовании, обобщены с указанием причины прекращения или исключения для всех включенных в исследование пациентов.

(iii) Характеристики пациентов

[001233] Демографические данные и другие исходные характеристики обобщены с использованием FAS, по когортам и в целом. Подробная информация представлена в SAP.

(iv) Анализы эффективности

[001234] Первичный анализ конечных точек эффективности анализируется с использованием FAS, как определено в разделе 6.3.8.3. Дополнительные анализы конечных точек эффективности могут быть представлены с использованием совокупностей для анализов, пригодных для оценки эффективности.

[001235] Выполняют анализы pCRR, pDSR, DFS, EFS и OS.

[001236] Ключевой конечной точкой эффективности этого компонента исследования является pCRR на основе центрального патологоанатомического исследования. Наблюдаемый pCRR и 95% CI предоставляются с использованием методологии Клоппера-Пирсона по когортам.

[001237] pDSR на основе центрального патологоанатомического исследования является вторичной конечной точкой и анализируется аналогично, как указано выше.

[001238] Другие вторичные конечные точки, такие как DFS исследователем, DFS на основе BICR, EFS исследователем, EFS на основе BICR, и OS, являются конечными точками времени до наступления события, и их анализируют с использованием методологии Каплана-Мейера, и графики Каплана-Мейера предоставляются по когортам. Подробная информация об алгоритме цензурирования представлена в SAP.

(v) Фармакокинетические анализы и анализы АТА

[001239] Концентрации ADC, MMAE и TAb энфортумаба ведотина обобщены с

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

описательной статистикой в каждой временной точке отбора образцов для анализа РК. Параметры РК, включая без ограничения AUC, Cmax и Tmax, оценивали с помощью некомпартментного анализа и обобщали с помощью описательной статистики. Можно исследовать взаимосвязь между конечными точками РК и фармакодинамики, безопасностью или эффективностью.

[001240] Частота АТА обобщается по визитам и когортам с использованием совокупности для анализа безопасности.

(vi) Анализы исходов, зарегистрированных у пациентов

[001241] Показатели завершения и соответствия для каждой оценки обобщают. Анализы PRO выполняют на популяции для анализа FAS. Если планируется какой-либо дополнительный анализ, он подробно описан в дополнительном SAP.

(vii) Анализы биомаркеров

[001242] Изучают взаимосвязи параметров биомаркеров (например, значения до лечения, абсолютные и относительные изменения по сравнению с предварительным лечением) с эффективностью, безопасностью и параметрами РК. Связи и ассоциированные с ними данные, которые определены как представляющие интерес, обобщают. Подробная информация об этих анализах описана отдельно.

(viii) Анализы безопасности

[001243] Совокупность для анализа безопасности используется для обобщения всех конечных точек безопасности.

(a) Степень экспозиции

[001244] Длительность лечения, количество циклов, общая доза и интенсивность дозы обобщены по расширенным когортам. Модификации дозы также обобщены аналогичным образом. Подробная информация приведена в SAP.

(b) Нежелательные явления

[001245] Обзор АЕ предоставляет таблицу, по когортам и в целом, частоты всех АЕ, ТЕАЕ, связанных с лечением АЕ, АЕ степени 3 и выше, SAE, связанных с лечением SAE, летальных исходов и АЕ, приведших к прекращению лечения в рамках исследования. АЕ определяют как возникшие после начала лечения, если они возникли впервые или ухудшились после введения исследуемого средства лечения.

[001246] АЕ перечислены и обобщены в Медицинском словаре терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA), предпочтительный термин, степень тяжести и связь с исследуемым лекарственным средством. В случае многократного появления одного и

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

того же АЕ с одним и тем же предпочтительным термином у 1 пациента, АЕ подсчитывают один раз как возникновение. Частота возникновения АЕ сведена в таблицу по предпочтительным терминам и когортам. АЕ, приводящие к преждевременному прекращению введения исследуемого лекарственного средства, обобщают и перечисляют таким же образом.

(с) Летальные исходы и серьезные нежелательные явления

[001247] SAE перечислены и обобщены таким же образом, как и все АЕ. Перечислены явления с летальным исходом.

(d) Клинико-лабораторные результаты

[001248] Лабораторные показатели (например, биохимический анализ крови, общий анализ крови и анализ мочи с рефлексивным микроскопическим анализом) могут быть представлены графически в зависимости от визита. Обобщенная статистика может быть сведена в таблицу по мере необходимости в зависимости от запланированного визита. Лабораторные значения перечислены со степенью согласно NCI CTCAE версии 4.03 и помечены, когда значения выходят за пределы нормального референтного диапазона.

(е) Другие анализы безопасности

[001249] Основные показатели жизнедеятельности

[001250] При необходимости обобщенные статистические данные и изменения от исходного уровня и/или до и после введения дозы могут быть сведены в таблицу.

[001251] Состояние ECOG

[001252] Статус по шкале ECOG обобщается для каждого визита. Сдвиги от исходного уровня к лучшему и худшему показателю после исходного уровня могут быть сведены в таблицу по когортам и в целом.

[001253] ЭКГ

[001254] Состояние ЭКГ (нормальное, отклоняющееся от нормы клинически значимое или отклоняющееся от нормы, не являющееся клинически значимым) может быть обобщено для каждой запланированной и незапланированной ЭКГ, а сдвиги от исходного уровня могут быть сведены в таблицу по когортам и в целом.

(ix) Промежуточные анализы

[001255] Промежуточный анализ не планируется.

Таблица 41 График процедур

	Скрининговый/ Исходный	Включение в исследование	Неoadьювантный период Каждый 3-недельный цикл (3 цикла)				RC	Сканирование исходного уровня после RC ^S	Альлювантный период Каждый 3- недельный цикл (6 циклов) начиная с 8 недель после RC ±14 дней			EOT ^{W,Z}	Последующее наблюдение ^{U,Z}	Долгосрочное последующее наблюдение ^{V,Z}							
			от Д -28 до 1	от Д -7 до 1	В течение 1- 2 дней после первой дозы	Д1			Д8	Д15	До RC ≤4 недели до RC				Неделя 12	6 недель после RC	Д1	Д8	Д15	Каждые 12 недель до конца 2 лет, затем каждые 24 недели	Каждые 24 недели
			Д1	Д8	Д15	±2 д ^C			+1 д	±1 д	±7 д				±14 д	±2 д ^C	+1 д	±1 д	±7 дней (до конца 2 лет), затем ±14 дней	±14 д	
День	от Д -28 до 1	от Д -7 до 1	В течение 1- 2 дней после первой дозы	Д1	Д8	Д15	До RC ≤4 недели до RC	Неделя 12	6 недель после RC	Д1	Д8	Д15	Каждые 12 недель до конца 2 лет, затем каждые 24 недели	Каждые 24 недели							
Окно визита				±2 д ^C	+1 д	±1 д		±7 д	±14 д	±2 д ^C	+1 д	±1 д	±7 дней (до конца 2 лет), затем ±14 дней	±14 д							
Скрининг/исходные оценки	Включение/ исключение, анамнез	X																			
	Информированное согласие	X																			
	Иницировать забор образца опухоли из TURBT ^{D,E}	X																			
	Полное обследование глаз	X																			
	Сканирование головного мозга при клинических показаниях ^F	X					X		X				X								
	Сканирование костей при клинических показаниях ^F	X					X		X				X								
	INR/PT/PTT		X																		
	Серология поверхностного антигена гепатита В и корового антитела против гепатита В	X																			
	Серология антител к гепатиту С	X																			
	HbA1c ^G	X																			
Оценки безопасности	Общий анализ мочи с рефлективным микроскопическим анализом	X											X								
	Тест на беременность (моча или сыворотка крови; только для женщин детородного возраста) ^H		X										X								
	Физикальный осмотр (включая вес)		X					X ^J			X ^J		X	X ^K							
	Рост		X																		
	Основные показатели жизнедеятельности		X					X ^J	X ^L		X ^L	X ^L	X	X							
	СВС с лейкоцитарной формулой ^{M,W}		X					X ^J	X ^L	X	X ^L	X ^L	X	X							
	Биохимическая панель сыворотки крови ^{L,M,W}		X					X ^J N	X ^{LN}	X	X ^{LN}	X ^{LN}	X	X							
	CrCl		X																		
Функциональные тесты щитовидной железы	X						X ^J			X ^L		X									
Общий статус по шкале ECOG		X					X ^J			X ^L		X	X								

Отправить подтверждение до начала лечения

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

	Скрининговый/ Исходный	Включение в исследование	Неoadъювантный период Каждый 3-недельный цикл (3 цикла)				RC	Сканирование исходного уровня после RC ^S	Адьювантный период Каждый 3- недельный цикл (6 циклов) начиная с 8 недель после RC ±14 дней			EOT ^{W,Z}	Последующее наблюдение ^{U,Z}	Долгосрочное последующее наблюдение ^{V,Z}		
			от Д -28 до 1	от Д -7 до 1	В течение 1- 2 дней после первой дозы	Д1			Д8	Д15	До RC ≤4 недели до RC				Неделя 12	6 недель после RC
День																
Окно визита				±2 д ^C	+1 д	±1 д		±7 д	±14 д	±2 д ^C	+1 д	±1 д		±7 дней (до конца 2 лет), затем ±14 дней	±14 д	
ЭКГ ^O		X											X			
Трансторакальное ЕСНО ^X		X														
Проверка с помощью щелевой лампы													X ^F			
Сопутствующие лекарственные препараты	Связано с процедурами исследования ^Q			О АЕ и SAE для когорты L неоадьювантной и адьювантной терапии следует сообщать с дня 1 исследования до EOT или через 30 дней после вмешательства в рамках исследования, в зависимости от того, что наступит позже. Будет сообщаться о SAE, возникающих после отчетного периода по оценке безопасности, которые оцениваются как связанные с энфортумабом ведотиним или RC+PLND.												
Сбор данных о нежелательных явлениях	Связано с процедурами исследования ^Q			О АЕ и SAE для когорты L неоадьювантной и адьювантной терапии следует сообщать с дня 1 исследования до EOT или через 30 дней после вмешательства в рамках исследования, в зависимости от того, что наступит позже. Будет сообщаться о SAE, возникающих после отчетного периода по оценке безопасности, которые оцениваются как связанные с энфортумабом ведотиним или RC+PLND.												
Лечение ^W	Введение энфортумаба ведотина ⁸			X	X						X		X			
PK/иммуногенность /биомаркер	Сбор образцов крови, мочи, тканей	См. таблицы PK, АТА и биомаркеров для получения подробной информации о сборе образцов ^A														
Оценка ответа	Визуализация ^S	X ^S					X ^S		X ^S					X ^{AA}	X ^S	
	Патологическая оценка во время RC							X								
	Статус выживаемости ^T															X ^T
	Цитология мочи ^T													X	X	
Оценки исходов, зарегистрированных пациентом	Оценка качества жизни ^C				X ^Z	X ^Z			X ^Z					X ^Z	X ^Z	X ^Z

A См. таблицу 20 касательно сбора образцов PK, АТА и биомаркеров.

B Визиты EOT должны происходить в течение 30-37 дней после завершения пациентом всех необходимых мероприятий исследования (мероприятие исследования включает RC+PLND) или прекращения до завершения всех необходимых мероприятий исследования. Оценки EOT должны проводиться до начала новой терапии рака, за исключением обследования с помощью щелевой лампы (обследования с помощью щелевой лампы должны проводиться через ≥4 недели после последней дозы). Если оценки EOT завершены до 30 дней после последнего мероприятия в исследование, с пациентом свяжутся по телефону через 30-37 дней после последней даты мероприятия в исследование для завершения последующего наблюдения за безопасностью и оценки АЕ.

C Окно применяется к неоадьювантным циклам 2 и 3 и адьювантным циклам 1-6.

D В течение 90 дней до цикла 1 дня 1. Данная ткань также будет отправлена для
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

определения PD-L1 с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ).

Е Инвазивная опухолевая ткань, полученная во время первоначального диагноза пациента для исследований биомаркеров. Образцы должны быть подтверждены как доступные для участия в исследовании. Предпочтителен блок опухоли. Если опухолевый блок недоступен, приемлемы предметные стекла.

F Повторялись по клиническим показаниям на протяжении всего исследования.

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

H Анализ сыворотки крови или мочи на беременность для женщин детородного возраста. Оценка исходного уровня от дня -3 до дня 1. Анализ сыворотки крови или мочи на беременность. Не требуется для цикла 1, если базовая оценка проводится в течение 7 дней. Повторяйте каждый месяц (± 1 неделя) в течение 6 месяцев после ЕОТ. Тест на беременность может быть проведен в течение 1 дня до введения исследуемого лекарственного средства.

I Не требуется для цикла 1, если оценки исходного уровня выполняются в течение 1 дня.

J Процедуры следует проводить до введения дозы.

K Последующее физическое обследование не включает измерение веса.

L Аномальные лабораторные значения, которые являются клинически значимыми, будут подтверждены в течение 1 дня в течение неoadьювантного цикла 1 по клиническим показаниям.

M Лабораторные анализы для оценки безопасности могут быть собраны за 1 день до введения дозы.

N Убедитесь, что уровень глюкозы в крови составляет <250 мг/дл до введения дозы. Пациенты с диабетом должны пройти тестирование в клинике, а уровень глюкозы в крови должен быть <250 мг/дл до введения дозы. Использование инсулина разрешено в рамках стандартной терапии.

O Для всех пациентов будут выполнены оценки стандартной ЭКГ на исходном уровне/ЕОТ.

P Требуется только для пациентов, которые испытывают АЕ со стороны роговицы во время исследования; должно быть выполнено ≥ 4 недель после введения последней дозы.

Q С момента получения информированного согласия.

R Между дозами энфортумаба ведотина должна пройти по меньшей мере 1 неделя.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

S Исходная рентгенографическая скрининговая оценка будет проводиться с использованием КТ с IV контрастированием грудной клетки и КТ-урограммы брюшной полости и таза. Если контрастные вещества противопоказаны, обратитесь к текущим Рекомендациям по получению визуализации (раздел 6.3.12) для получения информации о предпочтительных вариантах сканирования и контрастирования. Сканирование до RC должно быть завершено за ≤ 4 недель до RC+PLND (RC+PLND должно произойти на неделе 12 от начала исследуемого лечения). Сканирование до RC должно быть рассмотрено до RC+PLND. Сканирование после исходного уровня RC следует проводить через 6 недель (± 14 дней) после RC+PLND. После визуализации на исходном уровне после RC пациенты будут проходить визуализацию каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет после сканирования на исходном уровне после RC. После этого периода исследования частота визитов, включая оценки ответа, будет снижаться до каждые 24 недель (± 14 дней). Визуализация будет продолжаться до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

T Свяжитесь с пациентом для получения информации о статусе выживаемости, статусе заболевания и сбора последующей информации о противоопухолевом лечении до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия пациента, в зависимости от того, что произойдет раньше.

U Последующее наблюдение будет проводиться каждые 12 недель (± 7 дней) до конца 2 лет от исходного сканирования после RC. Визуализация будет продолжаться до прогрессирования/рецидива заболевания, смерти пациента, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше. После этого периода исследования частота визитов, включая оценки ответа, будет снижаться до каждые 24 недель (± 14 дней).

V Пациенты будут связываться каждые 24 недели (± 14 дней) после RC+PLND для получения статуса выживаемости и сбора последующей информации о противоопухолевой терапии до смерти, закрытия исследования или отзыва согласия, в зависимости от того, что произойдет раньше.

W Проанализируйте результаты всех местных лабораторных анализов до введения исследуемого лекарственного средства, чтобы определить, следует ли приступать к введению дозы или требуется ли изменение дозы. Если имеются АЕ, препятствующие введению дозы в день 1 любого цикла (неадьювантные циклы 2 и 3 и адьювантные циклы

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

1-6), введение дозы должно быть отложено, а не устранено. Если имеется АЕ, которые не разрешаются в течение 2 дней после запланированной дозы для дня 8 любого цикла, то эту дозу следует исключить. Если доза в день 8 исключена, исследовательские образцы все равно должны быть отобраны (для применимых циклов). Если энфортумаб ведотин был окончательно отменен, пациент все равно должен пройти анализы оценки безопасности, завершающиеся для визитов в день 8 и 15.

X Трансторакальная эхокардиограмма требуется субъектам с сердечной недостаточностью класса III по NYHA или ишемической болезнью сердца в анамнезе, аритмией или другими значительными заболеваниями сердца.

Y Требуется только для пациентов, которые не подвергаются хирургическому вмешательству в виде RC и PLND (см. раздел 7.2.2.2).

Z Оценки результатов, о которых сообщил пациент (PRO), будут завершены с использованием EQ 5D 5L. Оценки будут выполнены в течение 2 дней до введения дозы в неоадьювантных циклах 1-3 дня 1 и 8. После завершения неоадьювантных циклов пациенты будут выполнять ePRO один раз в RC+PLND (если применимо) и при EOT. После RC+PLND (если применимо) и EOT пациенты будут проходить оценки PRO один раз каждые 12 недель в течение 2 лет (для периода последующего наблюдения) и один раз каждые 24 недели после этого (для периода долгосрочного последующего наблюдения). Если визит происходит вне окна оценки, оценки все равно должны быть завершены.

AA Для пациентов, которые прекращают участие в исследовании, визуализация в EOT должна быть выполнена в течение 4 недель после последнего участия в исследовании. Не требуется, если визуализация проводилась в течение 4 недель после прекращения участия в исследовании. Если визуализация в EOT завершена, последующие сканирования должны основываться на графике визуализации, указанном в протоколе.

Таблица 42 Обобщение критериев RECIST (версия 1.1)

Критерии оценки ответа при солидных опухолях	
Термин	Определение
Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы должны иметь уменьшение по короткой оси до <10 мм.
Частичный ответ (PR)	≥30 % уменьшение суммы диаметров поражений-мишеней, принимая за основу исходные суммарные диаметры.
Прогрессирующее	По меньшей мере, 20% увеличение суммы диаметров целевых

 Критерии оценки ответа при солидных опухолях

Термин	Определение
заболевание (PD)	очагов поражения, принимая за основу наименьшую сумму диаметров в исследовании (это включает сумму на исходном уровне, если она является наименьшей в исследовании). Помимо относительного увеличения на 20 %, сумма также должна демонстрировать абсолютное увеличение не менее чем на 5 мм. Появление одного или более новых поражений также считается прогрессированием.
Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая во внимание наименьшие суммарные диаметры во время исследования.
Измеримое(ые) поражение(я)	Необходимо точно измерить в по меньшей мере 1 измерении (необходимо записать самый длинный диаметр в плоскости измерения) с минимальным размером 10 мм с помощью КТ/МРТ-сканирования (толщина среза КТ не более 5 мм) (максимум 5 поражений, не более 2 на место, не менее 10 мм по длинной оси [или 15 мм по короткой оси для узловых поражений]). Лимфатический узел должен составлять ≥ 15 мм по короткой оси при оценке с помощью КТ/МРТ, чтобы его можно было измерить.

На основе RECIST версии 1.1 (Eisenhauer 2009).

[001256] Ответ (CR или PR) считается подтвержденным, если следующая оценка заболевания (через по меньшей мере 4-5 недель после первоначального ответа) все еще показывает ответ (CR или PR). В случаях, когда за начальным ответом следует SD, считается подтвержденным, если за SD впоследствии следует PR или CR. Например, если у пациента был PR на неделе 9, SD на неделе 14 и PR на неделе 18, этот PR считается подтвержденным.

[001257] **Идентификация поражения на исходном уровне**

[001258] Когда на исходном уровне присутствует более одного измеримого поражения, все поражения, вплоть до максимум пяти поражений (и максимум двух поражений на

орган), репрезентативные для всех пораженных органов, должны быть идентифицированы как целевые поражения и регистрироваться и измеряться на исходном уровне. Целевые поражения должны выбираться на основе их размера (поражения с наибольшим диаметром), быть репрезентативными для всех вовлеченных, но, кроме того, должны быть такими, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям (поражения костей не должны выбираться в качестве целевого поражения). Может случиться так, что в некоторых случаях наибольшее поражение не поддается воспроизводимому измерению, и в этом случае следует выбрать следующее наибольшее поражение, которое может быть измерено воспроизводимо. Поражения мочевого пузыря, обнаруженные на КТ/МРТ, могут быть выбраны в качестве целевых поражений, при условии, что рентгенолог считает, что поражение(я) позволяет проводить воспроизводимые измерения в точках времени после исходного уровня, и поражения были измерены с адекватным растяжением мочевого пузыря. На протяжении всего введения исследуемого средства лечения следует использовать один и тот же метод визуализации.

[001259] Патологические лимфатические узлы, которые определяются как измеримые и могут быть идентифицированы как целевые поражения, должны соответствовать критерию короткой оси ≥ 15 мм при сканировании с помощью КТ или МРТ. Все другие патологические узлы (с короткой осью ≥ 10 мм, но < 15 мм) следует рассматривать как нецелевые поражения. Лимфатические узлы с короткой осью < 10 мм считаются непатологическими и не должны регистрироваться или отслеживаться. Все другие поражения (или участки заболевания), включая патологические лимфатические узлы, должны быть идентифицированы как нецелевые поражения и также должны регистрироваться на исходном уровне.

Таблица 43 Преобразование шкал статуса производительности

Карновски		Лански		ECOG	
Процент	Описание	Процент	Описание	Балл	Описание
100	В норме, жалоб нет, признаков заболевания нет.	100	Полностью активен, нормальный.	0	Нормальная активность.
90	Способен вести обычную деятельность; незначительные	90	Незначительные ограничения в физически напряженной		способен выполнять все функции до заболевания без ограничений

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Карновски		Лански		ECOG	
Процент	Описание	Процент	Описание	Балл	Описание
	признаки или симптомы заболевания.		деятельности.		
80	Нормальная деятельность с усилием; некоторые признаки или симптомы заболевания.	80	Активен, но быстрее утомляется.	1	Симптомы, но амбулаторные. Ограничен в физически напряженной деятельности, но амбулаторно, и способен выполнять работу легкого или сидячего характера (например, легкая работа по дому, офисная работа).
70	Заботится о себе, не может вести нормальную деятельность или заниматься активной работой.	70	Как большее ограничение игровой деятельности, так и меньше времени, проводимого в ней.		
60	Время от времени нуждается в помощи, но способен удовлетворить большинство своих потребностей.	60	Вверх и вниз, но минимальная активная игра; занимается более спокойными делами.	2	В постели <50% времени. Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какие-либо рабочие действия.
50	Требуется значительная помощь и частая медицинская	50	Одевается, но большую часть дня лежит без дела; нет		Бодрствование и более 50% времени бодрствования.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

Карновски		Лански		ECOG	
Процент	Описание	Процент	Описание	Балл	Описание
	помощь.		активной игры; способен участвовать во всех тихих активных играх и мероприятиях.		
40	Инвалид, требует особого ухода и помощи.	40	В основном в 3 постели, участвует в спокойных занятиях.	3	В постели >50% времени. Способен только к ограниченному уходу за собой, прикован к постели или стулу более 50% времени бодрствования.
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация. Смерть не близка.	30	В постели нуждается в помощи даже для спокойной игры.		
20	Очень болен, показана госпитализация. Смерть не близка.	20	Часто спит, игра полностью ограничивается очень пассивной деятельностью.	4	Прикован к постели на 100%. Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием.
10	Умирующие, фатальные процессы быстро прогрессируют.	10	Не играет, не встает с постели.		Полностью прикован к постели или креслу.
0	Смерть.	0	Смерть.	5	Смерть.

6.3.10 Классификация Нью-Йоркской ассоциации здравоохранения

[001260] Функционально-терапевтическая классификация назначения физической активности кардиологическим больным

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ
к ответу на запрос от 22.10.2024

[001261] Класс I. Пациенты без ограничения активности; они не испытывают никаких симптомов в результате повседневной деятельности.

[001262] Класс II. Пациенты с легким, умеренным ограничением активности; они чувствуют себя комфортно в покое или при легкой нагрузке.

[001263] Класс III. Пациенты с выраженным ограничением активности, чувствуют себя комфортно только в состоянии покоя.

[001264] Класс IV. Пациенты, которые должны находиться в полном покое, прикованные к постели или креслу; любая физическая активность вызывает дискомфорт, а симптомы возникают в состоянии покоя.

[001265] Онлайн-источник:

www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp

6.3.11 Мониторинг и оценка безопасности печени

[001266] Следующие рекомендации взяты из Руководства FDA для промышленности под названием “Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation” выпущенного в июле 2009 года.

[001267] Любой пациент с повышением аминотрансфераз сыворотки крови до $>3\times$ верхней границы нормы (ULN) или билирубина $>2\times$ ULN должен пройти подробное тестирование на ферменты печени (включая по меньшей мере аланинаминотрансферазу [ALT], аспаратаминотрансферазу [AST], щелочную фосфатазу [ALP] и общий билирубин). Чтобы подтвердить отклонение от нормы, тестирование следует повторить в течение 72 часов с момента уведомления о результатах теста.

[001268] Определение аномалий печени

[001269] Подтвержденные нарушения функции печени будут характеризоваться как умеренные и тяжелые:

[001270] Умеренное:

- ALT или AST $>3\times$ ULN или общий билирубин $>2\times$ ULN

[001271] Тяжелое:

- ALT или AST $>3\times$ ULN и общий билирубин $>2\times$ ULN (* см. определение закона Хая)
- ALT или AST $> 8 \times$ ULN
- ALT или AST $> 5 \times$ ULN более 2 недель
- ALT или AST $>3\times$ ULN и INR $>1,5$ (если применимо/оценено тестирование INR)
- ALT или AST $>3\times$ ULN с появлением симптомов, указывающих на повреждение

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

печени (например, боль или болезненность в правом верхнем квадранте) и/или эозинофилию (>5%)

[001272] Исследователь может определить, что результаты нарушения функции печени, отличные от описанных выше, могут квалифицироваться как умеренные или тяжелые нарушения и требуют дополнительного мониторинга и последующего наблюдения.

[001273] *Закон Хая: медикаментозная желтуха, вызванная гепатоцеллюлярным повреждением, без значительной обструктивной компоненты, имеет высокий уровень неблагоприятных результатов, от 10 до 50% смертности (или трансплантацию). 2 «требования» для закона Хая: 1) Доказательства того, что лекарственное средство может вызвать повреждение гепатоцеллюлярного типа, обычно проявляющееся повышением уровня трансаминаз выше 3 x ULN («повышения 2 x ULN слишком распространены у пациентов, получающих и не получающих лечение, чтобы различаться»). 2) Случаи повышения уровня билирубина (по меньшей мере 2 x ULN) с одновременным повышением уровня трансаминаз в по меньшей мере 3 раза выше ULN и отсутствие признаков внутри- или внепеченочной обструкции билирубина (повышенная ALP) или синдром Жильбера (Temple *et al.*, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2006);15(4): 241-3.).

[001274] Последующие процедуры

[001275] Подтвержденные умеренные и тяжелые нарушения функции печени должны быть тщательно охарактеризованы путем получения соответствующих консультаций специалистов, сбора подробного соответствующего анамнеза, физического осмотра и лабораторных анализов. Пациенты с подтвержденными аномальными результатами тестирования функции печени должны находиться под наблюдением, как описано ниже.

[001276] Подтвержденные умеренно аномальные LFT следует повторять 2-3 раза в неделю, а затем еженедельно или реже, если аномалии стабилизируются или введение исследуемого лекарственного средства было прекращено, а пациент является бессимптомным.

[001277] Тяжелые нарушения функции печени, как определено выше, при отсутствии другой этиологии могут рассматриваться как важное медицинское явление и могут быть зарегистрированы как SAE. Следует связаться со спонсором и проинформировать его обо всех пациентах, у которых наблюдаются тяжелые нарушения функции печени, возможно связанные с приемом исследуемого лекарственного средства.

[001278] Для дальнейшей оценки патологических результатов лабораторных исследований печени исследователю рекомендуется:

- Получите более подробную историю симптомов и предшествующих или сопутствующих заболеваний. Следует отметить такие заболевания и состояния, как гипотензивные явления и декомпенсированные заболевания сердца, которые могут привести к вторичным нарушениям функции печени. Неалкогольный стеатогепатит наблюдается у пациентов с ожирением, гиперлиппротеинемией и/или диабетом и может быть связан с колебаниями уровня аминотрансферазы.
- Получите информацию о сопутствующем употреблении лекарственных средств (включая лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, дополнительные и альтернативные лекарственные средства), употреблении алкоголя, рекреационных лекарственных средств и специальных диетах.
- Получить историю воздействия химических агентов окружающей среды.
- На основании истории болезни пациента могут быть целесообразны другие тесты, в том числе: острый вирусный гепатит (А, В, С, D, Е или другие инфекционные агенты), ультразвуковое исследование или другая визуализация для оценки заболевания желчных путей или другие лабораторные тесты, включая международное нормализованное отношение (INR), прямой билирубин.
- Подумайте о консультациях гастроэнтеролога или гепатолога.

[001279] Проведите дополнительное тестирование, как определено исследователем, для дальнейшей оценки возможной этиологии.

6.3.12 Рекомендации по получению изображений

[001280] Скрининговые сканирования в порядке убывания предпочтения следующего:

1. КТ грудной клетки и КТ-урограмма брюшной полости и таза с IV контрастированием
2. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ-урограмма брюшной полости и таза с IV контрастированием гадолинием (если йодированный контраст противопоказан с медицинской точки зрения)

[001281] Сканирование после цистэктомии в порядке убывания предпочтения следующего:

1. КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с пероральным и IV контрастом
2. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ брюшной полости-таза с IV контрастированием гадолинием (если йодированный контраст противопоказан с медицинской точки зрения)
3. КТ грудной клетки без IV контрастирования и МРТ брюшной полости-таза без IV

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

контрастирования гадолинием (если йодированное контрастирование и контрастирование гадолинием противопоказаны с медицинской точки зрения)

4. МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с IV контрастированием гадолинием

5. КТ грудной клетки, брюшной полости и таза без IV контрастирования (рекомендуется пероральное контрастирование) (если у пациента имеются противопоказания к йодированному контрастированию и МРТ)

[001282] Сканирование головного мозга (при наличии клинических показаний) в порядке убывания следующих параметров:

1. МРТ головного мозга с IV введением гадолиния

2. КТ головного мозга с IV контрастированием (если гадолиний и/или МРТ противопоказаны с медицинской точки зрения)

3. МРТ головного мозга без IV введения гадолиния (если гадолиний противопоказан с медицинской точки зрения)

4. КТ головного мозга без IV контрастирования (если гадолиний противопоказан с медицинской точки зрения)

[001283] Модальность визуализации, анатомический охват и параметры сбора данных должны оставаться неизменными во всех визитах визуализации для каждого пациента.

6.3.13 Хирургическое вмешательство

[001284] Рекомендации по хирургическому вмешательству:

[001285] Хирургический подход к RC+PLND (например, открытый, лапароскопический с помощью робота) и отведению мочи (например, подвздошный канал, новый мочевого пузырь) осуществляется по усмотрению лечащего уролога и участника.

[001286] RC+PLND выполняются в соответствии с рекомендациями AUA/ASCO/ASTRO/SUO* следующим образом:

[001287] «При выполнении стандартной радикальной цистэктомии клиницисты должны удалить мочевой пузырь, предстательную железу и семенные пузырьки у мужчин и должны удалить мочевой пузырь, матку, фаллопиевы трубы, яичники и переднюю стенку влагалища у женщин. При выполнении двусторонней тазовой лимфаденэктомии врачи должны удалить, как минимум, наружные и внутренние подвздошные и запирающие лимфатические узлы (стандартная лимфаденэктомия)». В случае реконструкции новообразования мочевого пузыря может быть разрешено сохранение женских половых органов на основе стандарта лечения и суждения лечащего уролога. Любое отклонение от

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

этого руководства должно быть задокументировано в медицинской карте и eCRF.

[001288] Все послеоперационные осложнения регистрируются и классифицируются, если применимо, так же, как и другие АЕ (CTCAE версии 4.0), и определяются исследователем и/или хирургом как послеоперационные осложнения.

[001289] * <https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-> (2017)

6.3.14 Руководство по контрацепции

[001290] Для целей настоящего руководства полное воздержание, если оно соответствует предпочтительному образу жизни пациента, является приемлемой формой контрацепции. Полное воздержание определяется как воздержание, начинающееся с момента информированного согласия и продолжающееся на протяжении всего исследования и до окончания системного воздействия (через по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства).

[001291] Приемлемые методы высокоэффективного контроля над рождаемостью (предотвращение зачатия)

[001292] Пациенты, обладающие детородным потенциалом или чьи партнеры обладают детородным потенциалом и которые ведут половую жизнь таким образом, что это может привести к беременности, могут выбрать любой из следующих ДВУХ методов (см. ниже приемлемые комбинации):

- Гормональные методы контрацепции (за исключением пиллюль, содержащих только прогестин; метод должен быть связан с ингибированием овуляции), если это не противопоказано
- Внутриматочная спираль с частотой неудач <1%
- Перевязка труб
- Вазэктомия (по меньшей мере 90 дней от даты хирургического вмешательства с анализом спермы, документирующим азооспермию)
- Барьерный метод (мужской или женский презерватив со спермицидом или без него, цервикальный колпачок со спермицидом или без него, диафрагма со спермицидом или без него)
- Лицо, способное к деторождению, определяется как любая рожденная женщина, которая испытала менархе и которая не перенесла хирургическую стерилизацию (например, гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию, двустороннюю овариэктомию) или не завершила менопаузу. Клинически менопауза определяется как 12-

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

к ответу на запрос от 22.10.2024

месячная аменорея у человека, рожденного женщиной, старше 45 лет, при отсутствии других биологических, физиологических или фармакологических причин.

- Барьерный метод следует использовать только с высокоэффективным методом контроля над рождаемостью, который не является барьерным методом. Барьерные методы, включая метод двойного барьера, не считаются высокоэффективными мерами контрацепции (см. неприемлемые методы контрацепции).

[001293] Приемлемые комбинации методов контрацепции включают гормональный метод и вазэктомию, гормональный метод и барьерный метод, внутриматочную спираль и вазэктомию, внутриматочную спираль и барьерный метод, перевязку и вазэктомию маточных труб, а также перевязку маточных труб и барьерный метод.

[001294] Приемлемыми методами предупреждения вторичного воздействия семенной жидкости являются следующие: вариант 1 – презерватив (со спермицидом или без него) и цервикальный колпачок и вариант 2 – мужской презерватив (со спермицидом или без него) и диафрагма. Субъекты, рожденные мужчинами, и ведущие половую жизнь с беременной или кормящей грудью женщиной, должны использовать контрацептивы, указанные в вариантах 1 или 2.

Недопустимые методы контрацепции включают периодическое воздержание, только спермициды, отсутствие метода, таблетки, содержащие только прогестин, отмену, одновременное использование женских и мужских презервативов, только календарные и барьерные методы (включая двойные барьерные методы).

Формула изобретения

1. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC); причем ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); при этом субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и при этом частота полного патоморфологического ответа (pCRR) составляет по меньшей мере 30%.
2. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC); причем ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE); при этом субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и при этом частота снижения патоморфологической стадии (pDSR) составляет по меньшей мере 50%.
3. Способ по п. 1 или п. 2, причем способ включает введение субъекту 3 циклов ADC.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором лечение рака дополнительно включает радикальную цистэктомия и диссекцию лимфатических узлов таза (RC+PLND).
5. Способ по п. 4, в котором субъект-человек получает RC+PLND через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после введения ADC субъекту-человеку.
6. Способ по п. 1 или п. 2, дополнительно включающий (b) выполнение радикальной цистэктомии и диссекции лимфатических узлов таза (RC+PLND) у субъекта.
7. Способ по п. 6, в котором (b) осуществляют через от около четырех (4) до около двенадцати (12) недель после (a).
8. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (MIUC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (MIBC) у субъекта-человека, включающий: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), причем

(a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);

(b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и

(c) количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям лечения цисплатином, равно или меньше, чем количество циклов стандартного лечения (SOC), применяемого для лечения субъектов с M1UC или M1BC, соответствующим критериям лечения цисплатином.

9. Способ по п. 8, в котором SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает:

i. цисплатин;

ii. метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин (MVAC);

iii. гемцитабин плюс цисплатин;

iv. введение ингибитора белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1); или

v. введение ингибитора лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-L1).

10. Способ по любому из п. 8 или п. 9, в котором количество циклов лечения ADC, вводимых субъекту, не соответствующему критериям введения цисплатина, составляет 3 или 4.

11. Способ введения неoadъювантной или периоперационной терапии для лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (M1UC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (M1BC) у субъекта-человека, включающий: введение субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), причем:

(a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);

(b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и

(c) субъект остается соответствующим критериям проведения радикальной цистэктомии и хирургического вмешательства по рассечению тазовых лимфатических узлов (RC+PLND) после нескольких циклов лечения ADC.

12. Способ по п. 11, в котором ADC вводят в виде неoadъювантной терапии (i) до хирургического вмешательства или (ii) до и после хирургического вмешательства.

13. Способ лечения мышечно-инвазивного рака уротелия (M1UC) или мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (M1BC) у субъекта-человека, включающий: введение

субъекту нескольких циклов эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), причем:

(a) ADC содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с 191P4D12 (нектином-4), конъюгированным с одной или более единицами монометилауристатина E (MMAE);

(b) субъект не соответствует критериям для получения лечения цисплатином (не соответствует критериям лечения цисплатином); и

(c) эффективность лечения субъекта эффективным количеством ADC аналогична эффективности лечения, наблюдаемой у пациентов, соответствующих критериям лечения цисплатином, получавших стандартное лечение (SOC), применяемое для лечения субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином, с M1UC или M1BC.

14. Способ по п. 13, в котором эффективность лечения является по меньшей мере такой же, как и эффективность лечения, наблюдаемая в отношении SOC, для субъектов, соответствующих критериям лечения цисплатином.

15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором показатель эффективности лечения представляет собой одно или более из: частоты полного патоморфологического ответа (pCRR), частоты снижения патоморфологической стадии (pDSR), выживаемости без признаков заболевания (DFS), бессобытийной выживаемости (EFS), общей выживаемости (OS), выживаемости без прогрессирования (PFS) и продолжительности ответа (DoR).

16. Способ по п. 15, в котором pCRR для субъекта, не соответствующего критериям лечения цисплатином, составляет по меньшей мере 30%.

17. Способ по п. 15, в котором pDSR для субъекта, не соответствующего критериям лечения цисплатином, составляет по меньшей мере 50%.

18. Способ по любому из пп. 14-17, в котором SOC-терапия для субъекта, соответствующего критериям лечения цисплатином, включает:

(i) цисплатин;

(ii) метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин (MVAC);

(iii) гемцитабин плюс цисплатин;

(iv) ингибитор белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1); или

(v) ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-L1).

19. Способ по п. 18, в котором (i) ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб; или (ii) ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие

комплементарность области (CDR), содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 22 и вариабельную область легкой цепи, содержащей CDR, содержащие аминокислотные последовательности CDR вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 23.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором:

(i) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;

(ii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16, CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19, CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, и CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21;

(iii) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:9, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:11; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:12, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:13, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:14, или

(iv) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR-H1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:16, CDR-H2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:17, CDR-H3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:18; CDR-L1, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:19, CDR-L2, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:20, и CDR-L3, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:21.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO: 8.

24. Способ по любому из пп. 1-22, в котором антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab')₂, Fv или scFv.

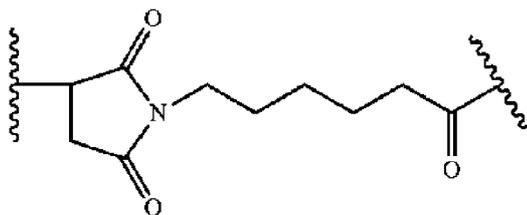
25. Способ по любому из пп. 1-23, в котором антитело представляет собой полностью человеческое антитело.

26. Способ по любому из пп. 1-23 и 25, в котором антитело представляет собой IgG1, а легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь.

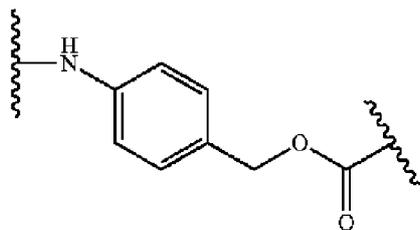
27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получают рекомбинантным путем.

28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с каждой единицей MMAE с помощью линкера; причем необязательно линкер представляет собой расщепляемый ферментом линкер, и при этом линкер образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом необязательно линкер имеет формулу: -Aa-Ww-Yy-, где -A- представляет собой растягиваемую единицу, а равно 0 или 1; -W- представляет собой аминокислотную единицу, w представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 12; и -Y- представляет собой спейсерную единицу, y равно 0, 1 или 2.

29. Способ по п. 28, в котором растягиваемая единица имеет структуру формулы (1) ниже; аминокислотная единица представляет собой валин-цитруллин; и спейсерная единица представляет собой группу PAB, содержащую структуру формулы (2) ниже:



Формула (1)



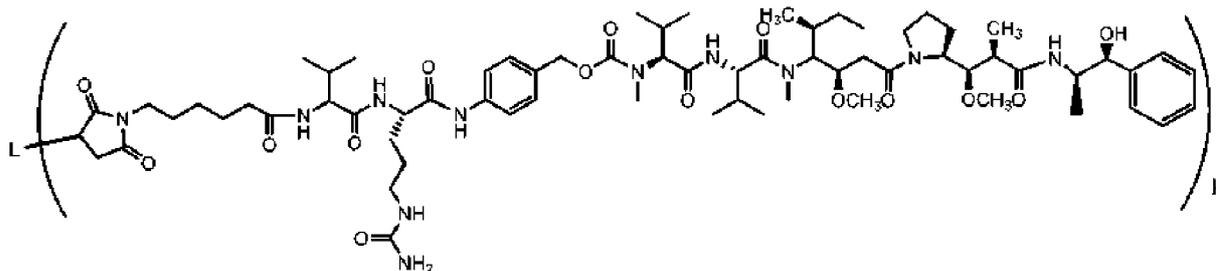
Формула (2);

где необязательно растягиваемая единица образует связь с атомом серы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента; и при этом спейсерная единица связана с MMAE посредством карбаматной группы.

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором ADC содержит:

- (i) от 1 до 20 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент;
- (ii) от 1 до 10 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент;
- (iii) от 2 до 8 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; или
- (iv) от 3 до 5 единиц MMAE на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором ADC имеет следующую структуру:



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

32. Способ по п. 31, в котором:

- (i) p равно от 2 до 8;
- (ii) p равно от 3 до 5;
- (iii) p равно от 3 до 4; или
- (iv) p равно около 4.

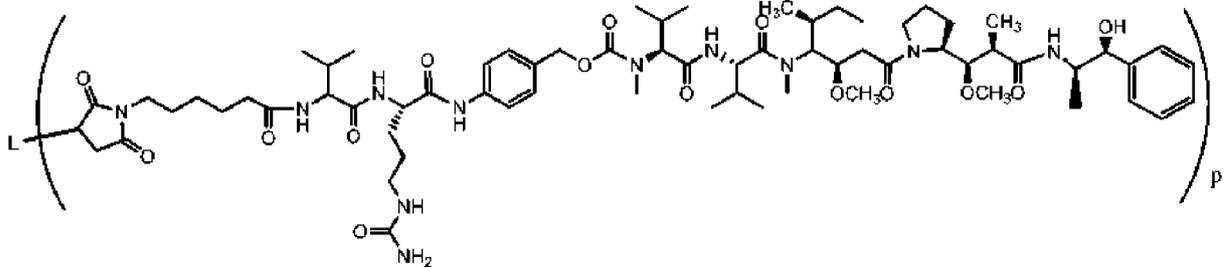
33. Способ по п. 31 или п. 32, в котором среднее значение p эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 3,8.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором ADC составлен в фармацевтической композиции, содержащей L-гистидин, полисорбат-20 (TWEEN-20) и дегидрат трегалозы.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором ADC составлен в (i) фармацевтической композиции, содержащей около 20 mM L-гистидина, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20, около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы и гидрохлорида, и при этом pH

фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С; или (ii) фармацевтической композиции, содержащей около 9 мМ гистидина, около 11 мМ гистидина гидрохлорида моногидрата, около 0,02% (масс./об.) TWEEN-20 и около 5,5% (масс./об.) дигидрата трегалозы, и при этом pH фармацевтической композиции составляет около 6,0 при 25 °С.

36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором ADC имеет следующую структуру:



где L- представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и р составляет от около 3 до около 4, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 20-й аминокислоты (глутаминовая кислота) до 466-й аминокислоты (лизин) SEQ ID NO:7, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность в диапазоне от 23-й аминокислоты (аспарагиновая кислота) до 236-й аминокислоты (цистеин) SEQ ID NO:8, при этом ADC вводят в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, и при этом дозу вводят путем внутривенной инфузии в дни 1 и 8 каждого трехнедельного цикла.

37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором субъект имеет стадию cT2-T4aN0M0 MIBC.

38. Способ по любому из пп. 1-37, в котором субъект считается не соответствующим критериям лечения цисплатином, если удовлетворяется один или более из следующих критериев: (a) GFR <60 мл/мин, но ≥ 30 мл/мин, (где GFR измеряют по формуле Кокрофта — Голта, уравнениям модификации диеты при заболевании почек (MDRD) или 24-часовому сбору мочи); (b) общее состояние по ECOG 2; (c) NCI CTCAE версии 4.03, потеря слуха степени ≥ 2 ; и (d) сердечная недостаточность класса III по NYHA.

39. Способ по любому из пп. 1-38, в котором субъект не получал предшествующего системного лечения, химиолучевой терапии и/или лучевой терапии MIBC.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором субъект не получал ингибитор иммунных контрольных точек (CPI); причем необязательно CPI представляет собой ингибитор белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) или ингибитор лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-L1).

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором субъект не получал агонист CD137, ингибитор CTLA-4 или агонист OX-40.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором эффективное количество ADC составляет от около 1 до около 10 мг/кг, от около 1 до около 5 мг/кг, от около 1 до около 2,5 мг/кг, от около 1 до около 1,25 мг/кг, около 0,25 мг/кг, около 0,5 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,25 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,75 мг/кг, около 2,0 мг/кг, около 2,25 мг/кг или около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.
43. Способ по любому из пп. 1-41, в котором эффективное количество ADC составляет около 1 мг/кг массы тела субъекта.
44. Способ по любому из пп. 1-41, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.
45. Способ по п. 1 или п. 2, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.
46. Способ по п. 45, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.
47. Способ по п. 4 или п. 5, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.
48. Способ по любому из пп. 4, 5 или 47, в котором способ дополнительно включает (b) введение субъекту эффективного количества ADC в течение в общей сложности 6 циклов через около 8 недель после получения субъектом RC+PLND в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла.
49. Способ по п. 47 или п. 48, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.
50. Способ по п. 6 или п. 7, в котором в (а) эффективное количество ADC вводят субъекту в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.
51. Способ по любому из пп. 6, 7 или 50, дополнительно включающий (с) введение субъекту эффективного количества ADC в течение в общей сложности 3 циклов через около 8 недель после (b) в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла.
52. Способ по п. 50 или п. 51, в котором эффективное количество ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.
53. Способ по любому из пп. 8-44, в котором эффективное количество ADC вводят субъекту-человеку в дни 1 и 8 3-недельного цикла в общей сложности в течение 3 циклов.
54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором ADC вводят путем внутривенной (в/в) инъекции или инфузии.
55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором рак представляет собой мышечно-инвазивный рак уротелия (МИУС).
56. Способ по любому из пп. 1-54, в котором рак представляет собой мышечно-

инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC).

57. Способ по любому из пп. 1-56, в котором ADC представляет собой энфортумаб ведотин (EV).

58. Способ по любому из пп. 1-57, в котором общая выживаемость субъекта повышается на по меньшей мере 2, по меньшей мере 4, по меньшей мере 6, по меньшей мере 8, по меньшей мере 10 или по меньшей мере 12 месяцев.

59. Способ по любому из пп. 1-58, в котором ADC вводят в виде монотерапии.

Фиг. 1А. Последовательность cDNA (SEQ ID NO:1) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:2) 191P4D12. Исходный метнионин подчеркнут. Открытая рамка считывания простирается от нуклеиновой кислоты 264-1796, включая стоп-кодон.

```

1  ggccgctcgttggtggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
61  acggcttcttggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
121  tcccctagtggagacccaagtgcgagagggcaagaactctgcagcttctctgectctgggt
181  cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
1      M P L S L G A E M W G P E
241  gctgggcagctctgectttcaaccATGCCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGCCTG
14   A W L L L L L L L A S F T G R C P A G E
301  AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
34   L E T S D V V T V V L G Q D A K L P C F
361  AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
54   Y R G D S G E Q V G Q V A W A R V D A G
421  TCTACCGAGGGGACTCCGCGCAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
74   E G A Q E L A L L H S K Y G L H V S P A
481  GCGAAGGCGCCCAGGAAGTACGCTACTGCCTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCCGG
94   Y E G R V E Q P P P P R N P L D G S V L
541  CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCGCCCCCACGCAACCCCTGGACGGCTCAGTGC
114  L R N A V Q A D E G E Y E C R V S T F P
601  TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCCGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
134  A G S F Q A R L R L R V L V P P L P S L
661  CCGCCGGCAGCTTCCAGGCCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
154  N P G P A L E E G Q G L T L A A S C T A
721  TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCTGGCAGCCTCCTGCACAG
174  E G S P A P S V T W D T E V K G T T S S
781  CTGAGGGCAGCCCAGCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
194  R S F K H S R S A A V T S E F H L V P S
841  GCCGTTCCCTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCTACTGGTGCCTA
214  R S M N G Q P L T C V V S H P G L L Q D
901  GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
234  Q R I T H I L H V S F L A E A S V R G L
961  ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCAGTGTCTTCCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
254  E D Q N L W H I G R E G A M L K C L S E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
274  G Q P P P S Y N W T R L D G P L P S G V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAACCTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCAGTGGGG
294  R V D G D T L G F P P L T T E H S G I Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
314  V C H V S N E F S S R D S Q V T V D V L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCCTCACAAGGGATTCACAGGTCAGTGTGGATGTTC
334  D P Q E D S G K Q V D L V S A S V V V V

```


Фиг. 1В. Последовательность cDNA (SEQ ID N0:3) и аминокислотная последовательность (SEQ ID N0:4) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойное подчеркивание – лидерная последовательность, подчеркивание – вариабельная область тяжелой цепи и подчеркивание пунктирной линией – константная область IgG1 человека.

M E L G L C W V F L V A I L E

```

1  GGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCCATGGAGTGTGGGCTGGGCTGGGTTTTCCTCTGCTATTATTAGA
   ·G V Q C E V Q L V E S G G G E V Q P G G S L R L S
76  AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC
   ·C A A S G F T F S S Y N M N W V R Q A P G K G L E
151 CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTACCTATAACATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGA
   ·W V S Y I S S S S S T I Y Y A D S V K G R F T I S
226 GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACACCGCAGACTCTGTGABAGGTCGATTCACCACTTC
   ·R D N A K N S L S L Q M N S L R D E D T A V Y Y C
301 CAGAGACAAATGCCAAGAACTCACTGTCTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGACCGAGCACCGGCTGTGTATTACTG
   ·A R A Y Y Y G M D V W G Q G T T V T V S S A S T K
376 TGGGAGCCTACTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAGGCAACCGGTCACCGCTCTCCACAGCTCCACCAA
   ·G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V
451 GGGGCCATCGGTCTTCDDCTGGCACCTCTCCACAGAGCACTCTGGGGCCACAGGGCCCTGGGCTGGCTGGT
   ·K D Y F F E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P
526 CAAGGACTACTTCCCGAACCCTGGAGCTGTGGTGGAACTCAGCGCCCTGACCCAGGGCCGTGCACACTTCC
   ·A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
601 GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTTCAGCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
   ·T Y I C N V N H K P S N T R V D R R V E P K S C D
676 GACCTACATCTGCAACCTGAATCACAAGCCCAACCCAAAGGTGGACAAGAGGTTGAGGCCAAATCTGTGA
   ·K T H T C P P C P A F E L L G G P S V F L F P P K
751 CBAATCTACACATGCTCCAGCTGCTCCAGCAGCTTCTGGGGGACCGTCACTCTCCCTCTCCCTCCCAA
   ·P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H E D P
826 ACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACTAGAGCC
   ·E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y
901 TGAGGTCAAAGTCAACTGCTAGCTGGAGGCTGGAGGTCATATCCCAAGACAAGCCCGGGACCGGACGTA
   ·N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C
976 CAACAGCAGCTGCTGGTGTGGTCAAGCTCTCCAGCTCTGCTGGCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAGTG
   ·K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P
1051 CAAGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCTCCAGCAAAACCACTCCCAAAAGCCAAAGCCAGCCCGGCAAG
   ·Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
1126 ACAGGTCACACCTTCCCGCCATCCCGGGAGGATGACCAAGAACCAAGTCAAGCTTCACTTCCCTGCTCAAGG
   ·F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
1201 CTTCTATCCAGCGACATCCCGCTGGAGTGGGAGGCAATGGGCAAGGAGAACACTACAGAGCAGCCCTCC
   ·V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G M
1276 CGTCTGACTCCAGCCCTCCCTCTCCCTCTATAGCAAGCTCAACCTGGACBAGAGAGGTTCCACAGGCGAA
   ·V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
1351 CTCTCTCAGTCTCCCGTATGCTGAGCTCTGACAAACCTACACAGGAGGAGCTCTCCCTCTGCTCCCGG
   ·K *
1426  TAAATGA

```

Фиг. 1С. Последовательность cDNA (SEQ ID NO:5) и аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:6) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойное подчеркивание – лидерная последовательность, подчеркивание – вариабельная область легкой цепи и подчеркивание пунктирной линией – константная область каппа-цепи человека.

M D M R V P A Q L L G L L L L W F

```

1  AGTCAGACCCAGTCCAGGACACAGCAATGGACATGAGGCTCCCGGCTCAAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
   P G S R C D I Q M T O S P S S V S A S V G D R V T
76  CCAGGTTCCAGATCCGACATCCAGATCAGCCAGTCTCCATCTTCCGTTGCTGCACTCTGTTGGAGACAGAGTCACC
   I T C R A S Q G I S G W L A W Y Q Q K P G K A P K
151 ATCACTGTGGGGCAGTCCAGGGTATTAGCGGCTGGTTCAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAG
   F L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D
226 TTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAGTCCCGTCCCATCAAGGTTCCAGCCGCACTGGATCTCCGACAGAT
   F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q A N S F P
301 TTCACCTCCACATCAGCAGCCTCCAGCCTGAAGATTTTCCAACTTACTATTGTCACACAGGCTAACACGCTTCCCT
   P T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P
376 CCCACTTTCGGGCGAGGGACCAAGGTYGAGATCAAAACAACCTGGGCTGCACCATCTGCTCTCATCTTCCCGCCA
   S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K
451 TCTGATGAGCAGTGTAAATCTGGAACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCTCCAGAGAGGCCAAA
   V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D
526 GTACACTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAAATCCGGTAACTCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGAC
   S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E
601 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCAGCCTGAGCCTGACCAAGCAGACTACAGAAACACAAAGCTTACCCCTCCGAA
   V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C *
676  GTCACCATCAGGGCTGAGCTCCCGGTCACAAGAGGCTTCAACAGGGCAGACTGTTAG

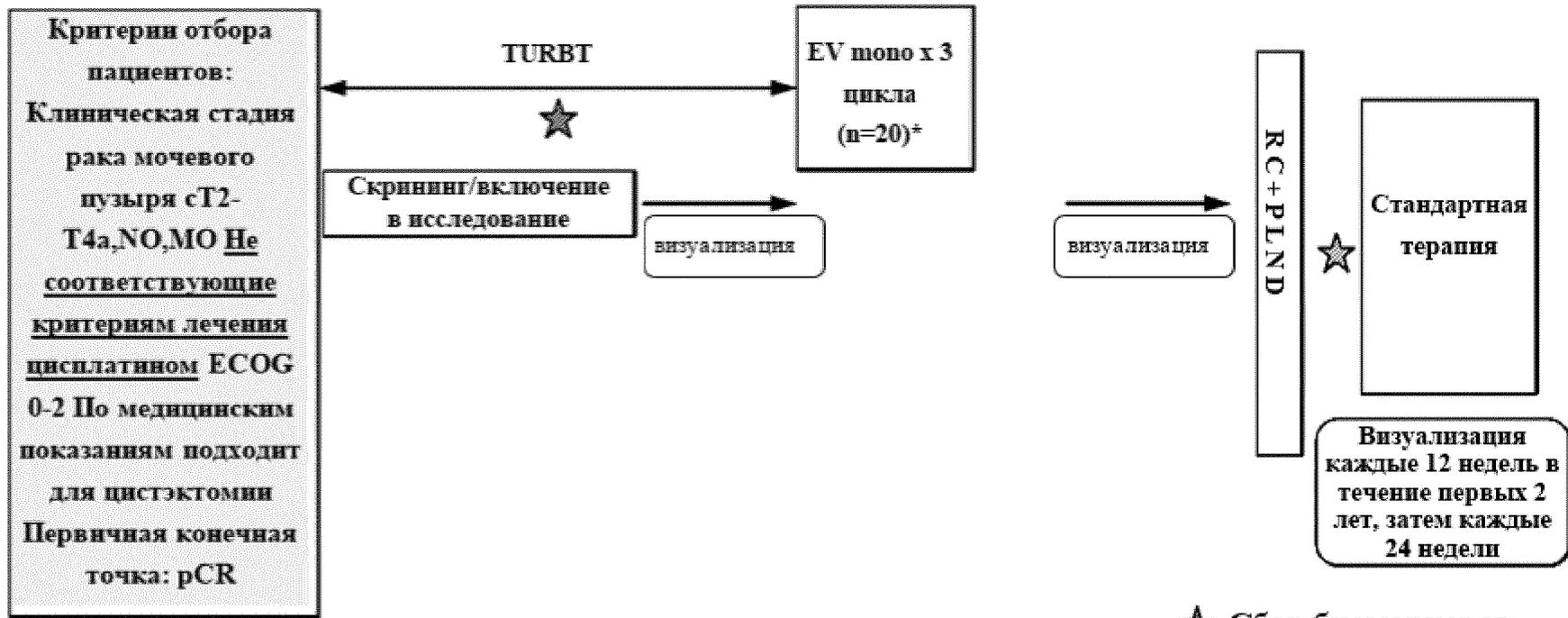
```

Фиг. 1D. Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:7) тяжелой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойное подчеркивание – лидерная последовательность, подчеркивание – вариабельная область тяжелой цепи (SEQ ID NO:22, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 20-й до 136-й аминокислоты SEQ ID NO:7) и подчеркивание пунктирной линией – константная область IgG1 человека.

1 MELGLCWVFLVAILEGVOCEVOLVESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSS
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
 101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWVGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
 151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
 201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPA
 251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 351 IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 401 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMHEA
 451 LHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 1E. Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO:8) легкой цепи Ha22-2(2,4)6.1. Двойное подчеркивание – лидерная последовательность, подчеркивание – вариабельная область легкой цепи (SEQ ID NO:23, которая представляет собой последовательность в диапазоне от 23-й до 130-й SEQ ID NO:8) и подчеркивание пунктирной линией – константная область капса-цепи человека.

1 MDMRVPAOLLGLLLWEPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQG
 51 ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSL
 101 QPEDFATYYCQQAANSFPPTEGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
 151 TASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST
 201 LTLKADYEEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC



* Размеры выборки являются приблизительными.

★ Сбор биомаркеров (TURBT и радикальная цистэктомия являются частью стандартной терапии)

Фиг. 2

EORTC-QLQ-C-30



EORTC QLQ-C30 (версия 3)

Мы заинтересованы в некоторых вещах о вас и вашем здоровье. Пожалуйста, ответьте на все вопросы самостоятельно, обведя номер, который больше всего подходит вам. Там нет «правильных» или «неправильных ответов». Предоставленная вами информация останется строго конфиденциальной.

Пожалуйста, укажите ваши инициалы:

Дата вашего рождения (день, месяц, год):

Сегодняшняя дата (день, месяц, год):

	Нисколько	Немного	Доста- точно	Очень
1. Испытываете ли вы какие-либо трудности при напряженной <u>деятельности</u> , например, при переноске тяжелой сумки для покупок или чемодана?	1	2	3	4
2. Есть ли у вас проблемы при <u>долгой</u> прогулке?	1	2	3	4
3. Есть ли у вас проблемы при <u>короткой</u> прогулке за пределы дома?	1	2	3	4
4. Вам нужно оставаться в постели или в кресле в течение дня?	1	2	3	4
5. Вам нужна помощь с едой, одеванием, <u>умыванием</u> или туалетом?	1	2	3	4
За прошедшую неделю:				
6. Были ли вы ограничены в работе или других повседневных делах?	1	2	3	4
7. Были ли вы ограничены в своих увлечениях или <u>других видах досуга</u> ?	1	2	3	4
8. Была ли у вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у вас боль?	1	2	3	4
10. Вам нужно было отдохнуть?	1	2	3	4
11. Были ли у вас проблемы со сном?	1	2	3	4
12. Вы почувствовали слабость?	1	2	3	4
13. У вас пропал аппетит?	1	2	3	4
14. Вы чувствовали тошноту?	1	2	3	4
15. Вас рвало?	1	2	3	4
16. <u>Были ли у вас запоры</u> ?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу

Фиг. 3

За прошедшую неделю:

	Нисколько	Немного	Доста- точно	Очень
17. У вас была <u>диарея</u> ?	1	2	3	4
18. Вы устали?	1	2	3	4
19. Мешала ли боль вашей повседневной деятельности?	1	2	3	4
20. Испытывали ли вы трудности с концентрацией внимания, <u>например</u> , при чтении газеты или просмотре телевизора?	1	2	3	4
21. Вы чувствовали напряжение?	1	2	3	4
22. Вы беспокоились?	1	2	3	4
23. Вы чувствовали раздражение?	1	2	3	4
24. Вы чувствовали себя подавленным?	1	2	3	4
25. Были ли у вас трудности с запоминанием вещей?	1	2	3	4
26. Ваше физическое состояние или лечение <u>мешали</u> вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Ваше физическое состояние или лечение <u>мешали</u> вашей <u>социальной</u> активности?	1	2	3	4
28. Ваше физическое состояние или лечение <u>вызвали</u> у вас финансовые трудности?	1	2	3	4

В ответах на следующие вопросы обведите число от 1 до 7, которое лучше всего подходит вам

29. Как бы вы оценили свое общее самочувствие за прошедшую неделю?

1 2 3 4 5 6 7

Очень плохо

Отлично

30. Как бы вы в целом оценили качество своей жизни за последнюю неделю?

1 2 3 4 5 6 7

Очень плохо

Отлично

© Авторские права принадлежат EORTC, Группа качества жизни, 1995 г. Все права защищены. Версия 3.0

Фиг. 3 (продолжение)

EQ-5D-5L

Под каждым заголовком отметьте **ОДИН** прямоугольник, который лучше всего описывает ваше здоровье **СЕГОДНЯ**.

ПОДВИЖНОСТЬ

- У меня нет проблем с ходьбой
- У меня небольшие проблемы с ходьбой
- У меня умеренные проблемы с ходьбой
- У меня серьезные проблемы с ходьбой
- Я не могу ходить

САМООБСЛУЖИВАНИЕ

- У меня нет проблем с мытьем или одеванием
- У меня небольшие проблемы с мытьем или одеванием
- У меня умеренные проблемы с мытьем или одеванием
- У меня серьезные проблемы с мытьем или одеванием
- Я не могу мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (*например, работа, учеба, работа по дому, семья или досуг*)

- У меня нет проблем с ведением повседневной деятельности
- У меня небольшие проблемы с ведением повседневной деятельности
- У меня умеренные проблемы с ведением повседневной деятельности
- У меня серьезные проблемы с ведением повседневной деятельности
- Я не могу заниматься ведением повседневной деятельности

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

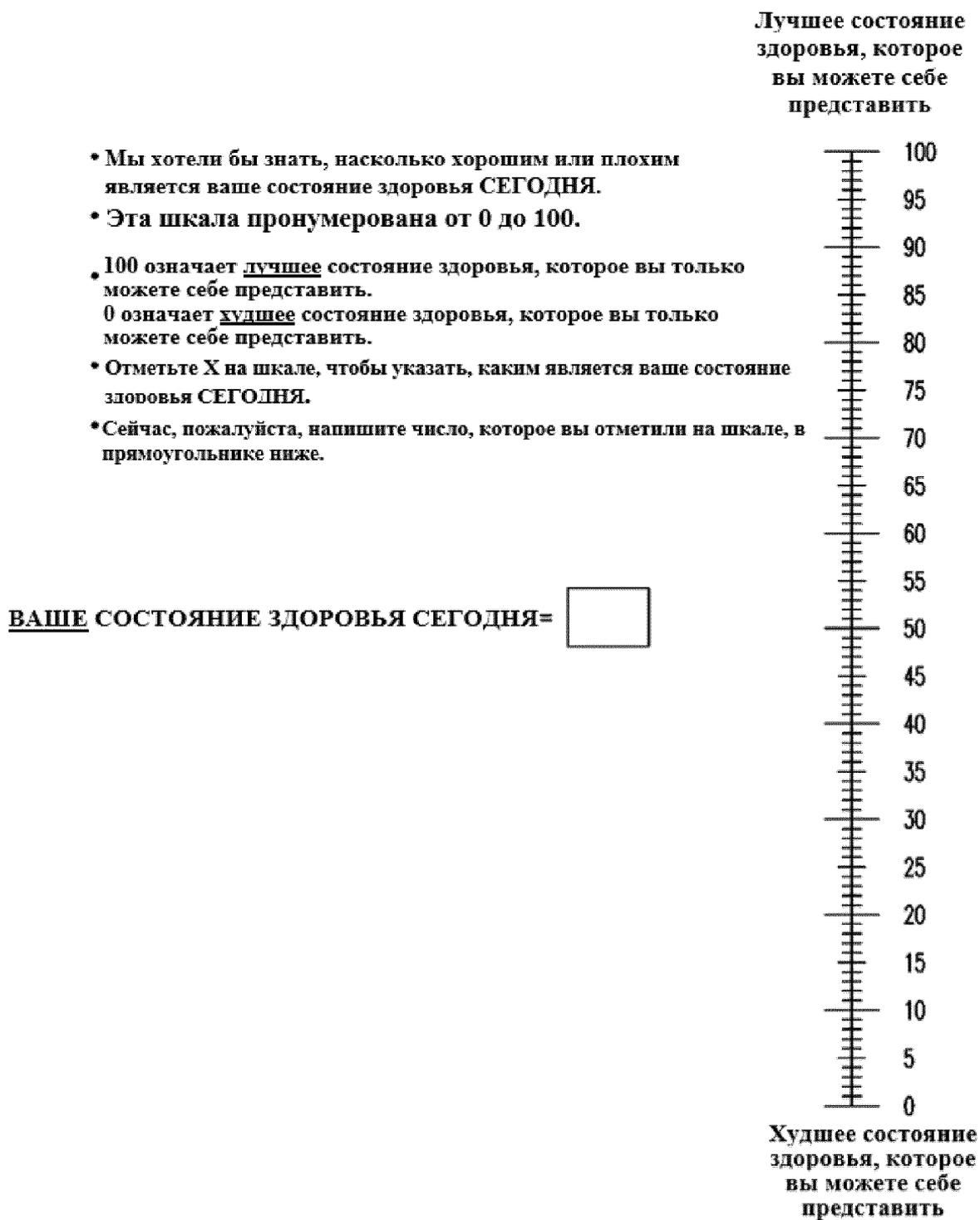
- У меня нет боли или дискомфорта
- У меня небольшая боль или дискомфорт
- У меня умеренная боль или дискомфорт
- У меня сильная боль или дискомфорт
- У меня чрезвычайная боль или дискомфорт

ТРЕВОЖНОСТЬ/ДЕПРЕССИЯ

- Я не тревожусь и не подавлен
- Я немного тревожусь или подавлен
- Я умеренно тревожусь или подавлен
- Я сильно тревожусь или подавлен
- Я очень тревожусь или подавлен

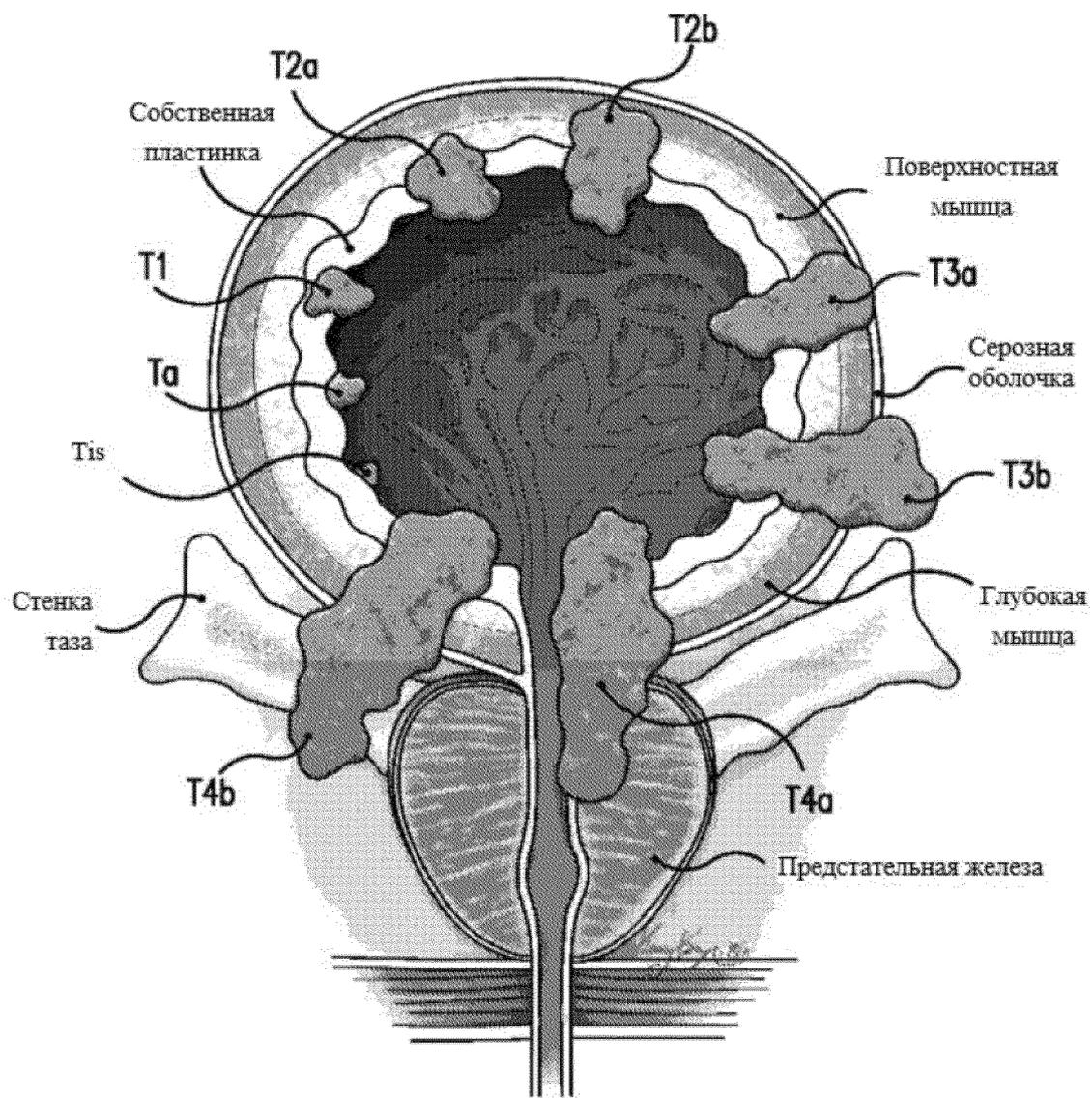
США (английский) ©2009 EuroQol Group EQ-5D™ является торговой маркой EuroQol Group

Фиг. 4

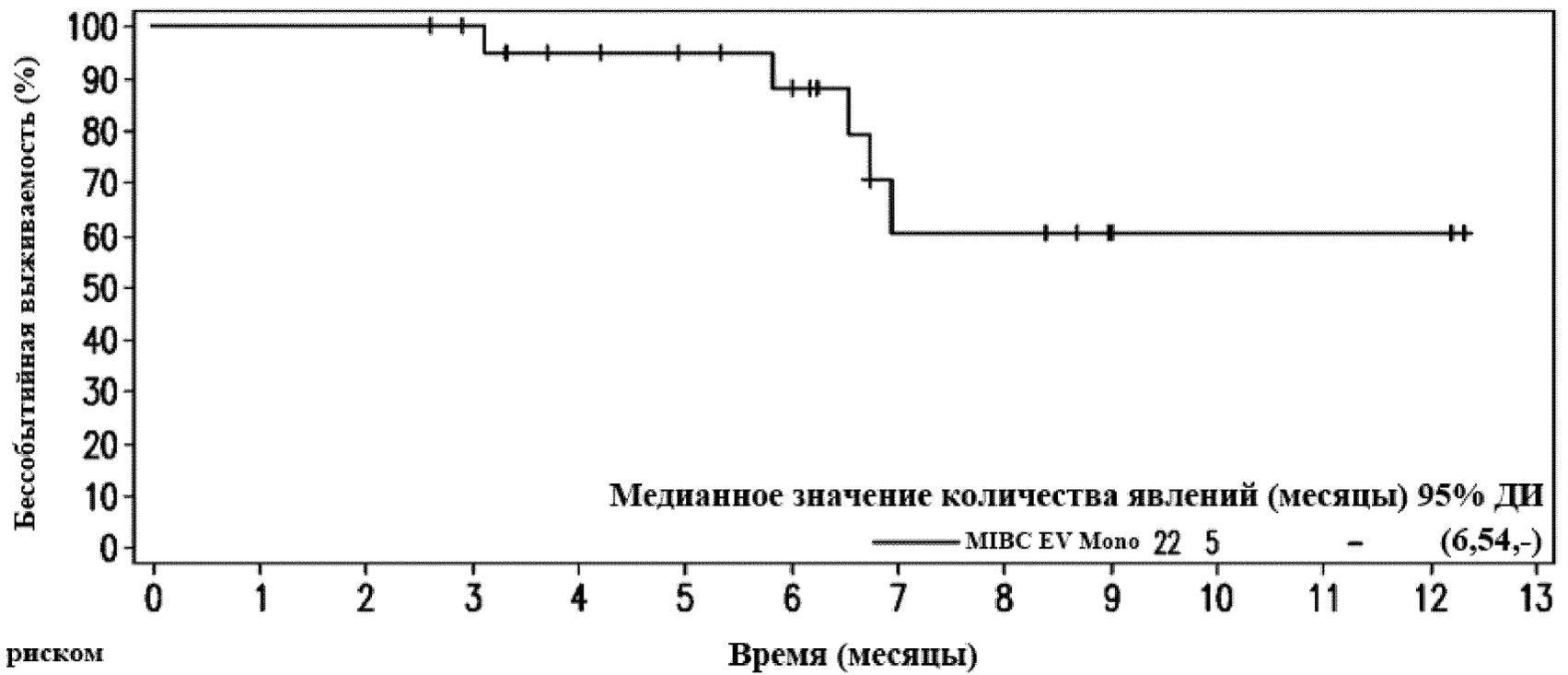


США (английский) © 2009 EuroQol Group EQ-5D™ является торговой маркой EuroQol Group

Фиг. 4 (продолжение)



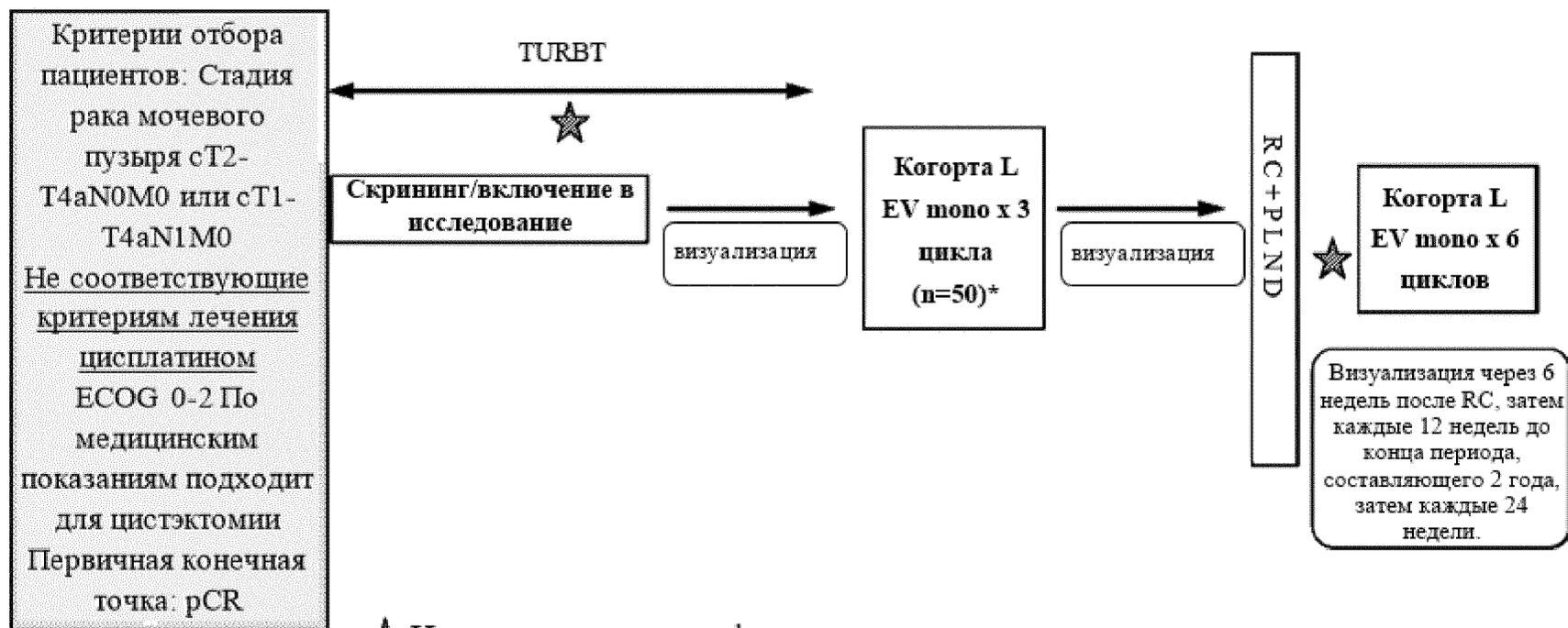
Фиг. 5



Кол-во с риском

MIBC EV Mono	22	22	22	20	17	15	13	6	6	3	2	2	2
--------------	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---

Фиг. 6



★ Центральная патоморфологическая оценка
 Сбор биомаркеров

*Размер выборки является приблизительным.

- Цистэктомия через 12 недель от цикла 1 и дня 1
- Адьювантная терапия начинается через 8 недель после цистэктомии

Фиг. 7