

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091688** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.02.16(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.03.06(54) **КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА**

(31) 62/639,891; 62/736,343

(32) 2018.03.07; 2018.09.25

(33) US

(86) PCT/US2019/021024

(87) WO 2019/173523 2019.09.12

(71) Заявитель:
ГЕНМАБ А/С (DK)

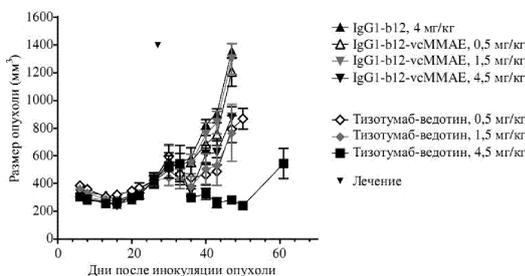
(74) Представитель:

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

(72) Изобретатель:

Рангвала Решма Абдулла (US), Брейж
Эстер, Сатин Дэвид, Верплоеген
Сандра, Бакема Джентин (NL),
Абидойе Ойевале О., Никачио
Леонардо Вияна (US), Лингнау
Андреас (DE)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены способы и композиции для лечения рака, такого как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода и рак предстательной железы, у субъекта, такие как введение конъюгатов антитела с лекарственным средством, которые связываются с тканевым фактором (TF). В настоящем изобретении также предусмотрены изделия и композиции, содержащие указанные конъюгаты антитела с лекарственным средством, которые связываются с TF, для применения при лечении рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы).



202091688

A1

A1

202091688

КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[1] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/639891, поданной 7 марта 2018 г., и предварительной заявкой на патент США № 62/736343, поданной 25 сентября 2018 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Представление перечня последовательностей в текстовых файлах ASCII

[2] Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII полностью включено в настоящий документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: 761682000740SEQLIST.TXT, дата записи: 5 марта 2019 г., размер : 6 КБ).

Область техники настоящего изобретения

[3] Настоящее изобретение относится к конъюгатам антител к тканевому фактору (TF) с лекарственными средствами и способам их применения для лечения рака, такого как колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода и рак предстательной железы.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[4] Тканевый фактор (TF), также называемый тромбопластином, фактором III или CD142, представляет собой белок, присутствующий в субэндотелиальной ткани, тромбоцитах и лейкоцитах, необходимый для инициации образования тромбина из зимогенного протромбина. Образование тромбина в конечном итоге приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскад свертывания крови и действует как высокоаффинный рецептор для фактора свертывания крови VIIa (FVIIa), сериновой протеазы. Полученный комплекс обеспечивает каталитическое событие, которое отвечает за инициирование протеазных каскадов коагуляции путем специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих протеазных каскадов, которые циркулируют как нефункциональные предшественники, TF представляет собой

мощный инициатор, который полностью функционально экспрессируется на поверхности клеток.

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

[6] Экспрессия TF наблюдается при многих типах рака и связана с более агрессивным заболеванием. Кроме того, человеческий TF также существует в растворимой альтернативно сплайсированной форме, asHTF. Было обнаружено, что asHTF способствует росту опухоли (Hobbs *et al.*, 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[7] По оценкам, в США в 2014 г. более 1,3 миллиона человек жили с колоректальным раком, и более 50000 человек, по оценкам, умерли от этого заболевания в 2017 г. Во всем мире приблизительно 10% всех немеланомных форм рака можно классифицировать как колоректальный рак. Хотя смертность от колоректального рака в последние годы неуклонно снижалась, отчасти благодаря более высоким показателям скрининга для раннего выявления, 5-летняя выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком составляет всего 21%. Подавляющее большинство пациентов с неоперабельным метастатическим колоректальным раком невозможно вылечить, и цель терапии остается паллиативной. Системные способы лечения неоперабельного колоректального рака включают в себя фторурацил (5-FU), иммунотерапию, такую как пембролизумаб и ниволумаб, регорафениб, дублет трифлуридин-типирацил (TAS-102) и иринотекан или оксалиплатин в комбинации с 5-FU. Срочно необходимы более эффективные способы лечения этих пациентов на более поздних стадиях.

[8] Рак легких остается ведущей причиной смерти от рака в Соединенных Штатах: по оценкам, в 2017 г. умерло более 155000 человек. Способы лечения для пациентов с

ранней стадией заболевания включают в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинированный способ лечения. Однако у большинства пациентов диагностируется запущенная стадия заболевания, которая, как правило, неизлечима. Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет до 80% всех случаев рака легких. Внутри подтипов NSCLC плоскоклеточная карцинома (SCC/NSCLC) составляет приблизительно 30% от NSCLC. Системные способы лечения, используемые при метастатическом лечении SCC/NSCLC, показали ограниченную пользу и в первую очередь направлены на продление выживаемости и поддержание качества жизни как можно дольше при минимизации побочных эффектов, вызванных лечением. Лечение первой линии для пациентов с SCC/NSCLC, опухоли которых не экспрессируют высокие уровни PD-L1, включает в себя дуплет химиотерапии на основе платины, который не содержит пеметрексед, антитело к VEGF или антитело к EGFR, нецитуумумаб в сочетании с гемцитабином и цисплатином. Пациентам с окрашиванием опухолевых клеток на PD-L1, составляющим по меньшей мере 50%, предлагается лечение первой линии ингибитором анти-PD-1 пембролизумабом. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование на начальной схеме комбинированной химиотерапии, могут получать антитела к PD-1 или PD-L1, а комбинированная химиотерапия рассматривается для пациентов, заболевание которых прогрессировало после приема ингибиторов PD-1/L1. Срочно необходимы новые классы терапии, которые могут принести значительную пользу пациентам с SCC/NSCLC.

[9] Рак поджелудочной железы считается «тихим убийцей», потому что пациенты часто не ощущают симптомов до тех пор, пока их заболевание не продвинется и не распространится - в США у 52% пациентов на момент постановки диагноза в 2017 г. были метастазы. По оценкам, в 2017 году в США было диагностировано более чем 53000 случаев заболевания, из которых более чем 43000 умерли. Пятилетняя выживаемость людей с метастатическим раком поджелудочной железы остается мрачной 8% в США и может составлять всего 4% во всем мире. Большинство пациентов, у которых диагностирован рак поджелудочной железы, умирают от этого заболевания в течение первого года. Хирургическая резекция - единственный шанс на излечение. Однако только от 15% до 20% пациентов имеют операбельное заболевание при первоначальном диагнозе; у большинства наблюдается местнораспространенный или метастатический рак. Пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы имеют очень мало эффективных вариантов лечения и часто получают только паллиативную помощь. Комбинированные способы лечения первой линии включают в себя FOLFIRINOX или наб-паклитаксел плюс гемцитабин. Вторая линия и более поздние способы лечения обладают ограниченной эффективностью при значительной связанной с лечением токсичности. Предпочтительные

схемы в этой группе включают в себя липосомальный иринотекан (Онивайд) с 5-FU/лейковорином, FOLFOX и гемцитабин в комбинации с наб-паклитакселом, эрлотинибом или бевацизумабом. Участие в доступных клинических исследованиях является предпочтительным вариантом для пациентов с распространенной экзокринной аденокарциномой поджелудочной железы, если таковая имеется, из-за значительной неудовлетворенной медицинской потребности при этом заболевании.

[10] Рак головы и шеи составляет приблизительно 3% всех раковых заболеваний в Соединенных Штатах. По оценкам, в 2017 году было диагностировано более чем 63000 случаев, и более 13000 пациентов умерли от этого заболевания. Хотя инфекция вируса папилломы человека (HPV), по-видимому, также способствует развитию рака головы и шеи. Более 90–95% случаев рака полости рта и носоглотки характеризуются плоской гистологией. Хирургическая резекция, лучевая терапия и/или химиолучевая терапия часто рекомендуются пациентам с ранней стадией или локализованным заболеванием. Паллиативная химиотерапия, иммунотерапия и/или поддерживающая терапия являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, которые не поддаются окончательной терапии. Схемы на основе платины представляют собой предпочтительный стандарт лечения пациентов с рецидивирующей или de novo метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (SCCHN). Цетуксимаб в комбинации со схемой платина/5-FU продемонстрировал клинически значимые преимущества по сравнению только с платиной/5-FU. Для пациентов, у которых наблюдается прогрессирование на лечении первой линии, лечение второй линии представляет собой химиотерапию с одним средством, таргетную терапию или ингибитор контрольной точки, такой как ниволумаб или пембролизумаб. В целом, существует большая неудовлетворенная медицинская потребность в пациентах с SCCHN, которые прогрессировали после комбинированной терапии платиной первой линии с последующей терапией PD-1 второй линии.

[11] Рак мочевого пузыря является шестым по распространенности раком в Соединенных Штатах. По оценкам, в 2016 году было диагностировано 76960 новых случаев. Из этих пациентов, по оценкам, произошло 16390 смертей, причем мужчины пострадали больше, чем женщины. 5-летняя относительная выживаемость для всех стадий вместе составляет 77%. Однако выживаемость зависит от многих факторов, включая в себя гистологию и стадию диагностированного рака мочевого пузыря. Для пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, который еще не распространился за пределы мочевого пузыря, 5-летняя выживаемость составляет 70%. Для пациентов с раком мочевого пузыря, который распространяется через мочевой пузырь на окружающие ткани и/или органы, 5-

летняя выживаемость составляет 34%. Схема химиотерапии на основе цисплатина с последующим хирургическим удалением мочевого пузыря или лучевой терапией и сопутствующей химиотерапией в настоящее время является стандартным лечением пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря. Срочно необходимы более эффективные способы лечения рака мочевого пузыря, особенно для пациентов с распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря.

[12] Рак эндометрия является наиболее распространенным гинекологическим заболеванием в США, на него приходится 6% случаев рака у женщин. По оценкам, в 2017 году у 61380 женщин был диагностирован рак эндометрия, и приблизительно 11000 умерли от этого заболевания. С 1987 по 2008 год заболеваемость раком эндометрия увеличилась на 50%, при этом количество связанных с ним смертей увеличилось приблизительно на 300%. Аденокарциномы эндометрия можно разделить на две гистологические категории - тип 1 или тип 2. Приблизительно 70–80% новых случаев классифицируются как карциномы эндометрия 1 типа, которые имеют эндометриоидную гистологию более низкой степени и часто при постановке диагноза ограничиваются маткой. Эти опухоли являются эстроген-опосредованными, и часто женщины с диагнозом карцинома эндометрия типа 1 страдают ожирением с избыточной выработкой эндогенного эстрогена. Карциномы типа 1 (эстроген-зависимые) характеризуются высокими показателями потери или мутации *K-ras* и *PTEN*, а также дефектами в генах, ответственных за коррекцию неспаренных оснований, что приводит к микросателлитной нестабильности (MSI). Карциномы типа 2 (неэстроген-зависимые) представляют собой аденокарциномы более высокой степени злокачественности и характеризуются неэндометриоидной гистологией, встречаются у пожилых, стройных женщин, хотя наблюдалась связь с увеличением индекса массы тела (ИМТ). Раковые опухоли типа 2 характеризуются мутациями *p53*, могут характеризоваться сверхэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2/neu) и проявлять анеуплоидию. Хотя существует множество химиотерапевтических средств и средств таргетной терапии, одобренных для лечения рака яичников, маточных труб и первичного рака брюшины, с момента утверждения мегестрола ацетата для паллиативного лечения распространенного рака эндометрия в 1971 году Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) был одобрен только пембролизумаб для рака эндометрия с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом коррекции неспаренных оснований (dMMR); это подчеркивает необходимость новых способов лечения распространенного рецидивирующего метастатического рака эндометрия.

[13] Рак пищевода является шестой по значимости причиной смертности от рака во всем мире из-за общего плохого прогноза. Стандартизованный по возрасту показатель

заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода (ESCC) во всем мире составляет 1,4–13,6 на 100000 человек. По оценкам, рак пищевода стал причиной 15690 смертей и 16940 новых случаев в США в 2016 году. Большинство пациентов обращаются с местнораспространенными или системными заболеваниями, и результаты остаются плохими, несмотря на успехи в лечении. Срочно необходимы более эффективные способы лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[14] Рак предстательной железы является наиболее распространенным внекожным злокачественным новообразованием у мужчин: только в 2017 году в США прогнозируется 161360 случаев заболевания и 26730 смертей. Способы лечения локализованного рака предстательной железы включают в себя хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию с андрогенной депривационной терапией или без нее. Хотя современные способы лечения, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности, используются для доставки излучения с высокой точностью, определение положения и размера опухоли все еще является довольно сложной задачей. Другие вопросы при лечении пациента с лучевой терапией включают в себя выбор способа лучевой терапии (гипо- или стандартное фракционирование), а также использование и продолжительность андрогенной депривационной терапии. Требуются более эффективные способы лечения, особенно для пациентов с распространенным и метастатическим раком предстательной железы.

[15] Настоящее изобретение удовлетворяет потребность в улучшенном лечении колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы, обеспечивая высокоспецифические и эффективные конъюгаты антител к ТФ с лекарственным средством.

[16] Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, включая в себя заявки на патенты, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная ссылка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

Сущность настоящего изобретения

[17] В настоящем документе предусмотрены способы лечения рака у субъекта, способ включает введение субъекту конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (ТФ), причем конъюгат антитела с лекарственным средством включает в себя антитело к ТФ или антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, причем конъюгат антитела с лекарственным средством

вводят в дозе от около 1,5 мг/кг до около 2,1 мг/кг, и причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе около 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе 2,0 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и у него случился рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления колоректальный рак является неоперабельным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы,

состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления немелкоклеточный рак легкого характеризуется преобладающей плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак поджелудочной железы характеризуется преобладающей гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления более чем 85% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак поджелудочной железы является нерезектабельным. Согласно

некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией против рецептора эпителиального фактора роста. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию в отношении рака мочевого пузыря. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак эндометрия. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольных точек. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению доксорубицином. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению

паклитакселом. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию в отношении рака эндометрия. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак пищевода. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее перенес хирургическое вмешательство, лучевую терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки в отношении рака пищевода. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления у субъекта были метастазы в кости. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора СУР17 и антиандрогена. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела. Согласно

некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию в отношении рака предстательной железы. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект ранее получал стандартное лечение рака и потерпел неудачу в предыдущем лечении. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ). Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

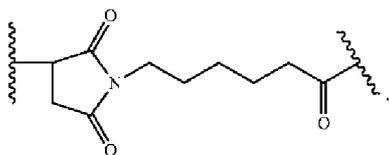
- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:

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

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

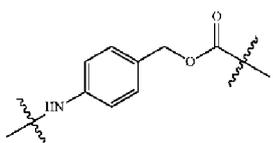
в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело к TF в конъюгате антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:

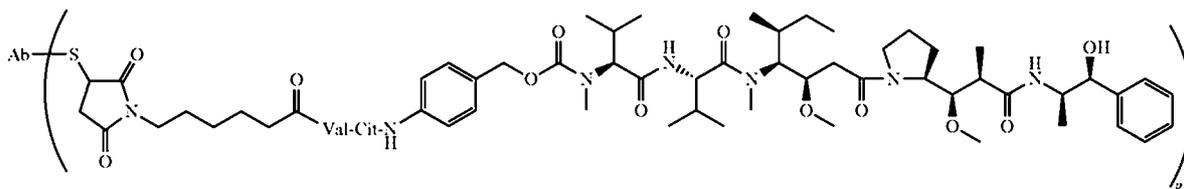


б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



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



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF, а Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют TF. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера вызванной раком опухоли, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания, общей выживаемости и содержания простат-специфического антигена (PSA). Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления у субъекта наблюдается снижение содержания PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20% при по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на

35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно содержания PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера полученной в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере

мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или ухудшение общего физического здоровья. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательные явления 3-й степени или выше. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезные нежелательные явления. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные

глазные капли. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в виде монотерапии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект представляет собой человека. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтически приемлемый носитель.

[18] Также в настоящем документе представлены наборы, содержащие:

- (a) дозу в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и
- (b) инструкции по применению конъюгата антитела с лекарственным средством в соответствии с некоторыми из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления.

Краткое описание графических материалов

[19] Фиг. 1 представляет собой диаграмму, на которой показан механизм действия (МОА) конъюгата антитела с лекарственным средством тизотумаб-ведотин.

[20] На фиг. 2А-2В показаны дозозависимые противоопухолевые эффекты лечения однократной дозой тизотумаба-ведотина на мышинной модели ксенотрансплантата, полученного из линии клеток NCI-H441 (CDX). На фиг. 2А показан рост опухоли ксенотрансплантатов NCI-H441 после лечения различными дозами тизотумаба-ведотина, антитела изотипического контроля (IgG1-b12) или ADC изотипического контроля (IgG1-b12-vcMMAE). Среднее значение и стандартная ошибка среднего (SEM) каждой группы показаны в каждый момент времени. На фиг. 2В показан средний размер опухоли у каждой мыши на 47 день. Указаны среднее значение и стандартная ошибка среднего для каждой группы. Различия между группами анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимые различия указаны следующим образом: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

[21] На фиг. 3 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на мышинной модели LXFE 690, полученной от пациентов с плоскоклеточной карциномой легких (PDX). Показаны среднее значение и стандартная ошибка среднего

размера опухоли ксенотрансплантатов LXFE 690 в каждый момент времени в группах, получавших две дозы тизотумаба-ведотина в дозе 4 мг/кг, IgG1-b12 или IgG1b12-vcMMAE.

[22] На фиг. 4А-4В показаны дозозависимые противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на мышинной модели HPAF II CDX. На фиг. 4А показан рост опухоли ксенотрансплантатов HPAF II после лечения тизотумабом-ведотином или IgG1-b12. Среднее значение и SEM каждой группы показаны в каждый момент времени. На фиг. 4В показан средний размер опухоли у каждой мыши на 25 день. Указаны среднее значение и стандартная ошибка среднего для каждой группы. Различия между группами анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимые различия по сравнению с группой IgG1-b12 указаны следующим образом: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$.

[23] На фиг. 5 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на мышинной модели PAXF 1657 рака поджелудочной железы PDX. Показаны среднее значение и SEM размера опухоли ксенотрансплантатов PAXF 1657 в каждый момент времени в группах, получавших две дозы тизотумаба-ведотина в дозе 4 мг/кг, IgG1-b12 или IgG1b12-vcMMAE.

[24] На фиг. 6 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на мышинной модели FaDu CDX рака SCCHN. Показаны среднее значение и SEM размера опухоли ксенотрансплантатов FaDu в каждый момент времени в группах, получавших три дозы тизотумаба-ведотина, PBS или IgG1b12-vcMMAE.

[25] На фиг. 7 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученной от пациента с раком мочевого пузыря VXF 1036. Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата, полученной от пациента VXF 1036, у бестимусных «голых» мышей после лечения тизотумабом-ведотином (0,5, 1, 2 или 4 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 4 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 4 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают на стандартную ошибку среднего (S.E.M.).

[26] На фиг. 8 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с раком мочевого пузыря VXF 1036. Размер опухоли у отдельных мышей на модели ксенотрансплантата, полученной от пациента VXF 1036, у бестимусных «голых» мышей на 31 день после лечения тизотумабом-ведотином (0,5, 1, 2 или 4 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 4 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 4 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Символы представляют отдельных мышей,

горизонтальные линии представляют средний размер опухоли на группу лечения, а планки погрешностей представляют стандартную ошибку среднего (S.E.M.)

[27] На фиг. 9 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученной пациентом с раком пищевода, у «голых» мышей. Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата, полученной от пациента ES0195, у «голых» мышей после лечения тизотумабом-ведотином (4 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 4 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 4 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают на стандартную ошибку среднего (S.E.M.).

[28] На фиг. 10 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученной от пациента с раком поджелудочной железы PAXF1657, у «голых» мышей. Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата, полученной от пациента PAXF 1657, у бестимусных «голых» мышей после лечения тизотумабом-ведотином (4 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 4 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 4 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают на стандартную ошибку среднего (S.E.M.).

[29] На фиг. 11 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с раком поджелудочной железы PA5415, у мышей NOD-SCID. Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата, полученной от пациента PA5415, у мышей NOD-SCID после лечения тизотумабом-ведотином (0,5, 1 или 2 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 2 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 2 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Планки погрешностей указывают на стандартную ошибку среднего (S.E.M.).

[30] На фиг. 12 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с раком поджелудочной железы PA5415, у мышей NOD-SCID. Выживаемость без опухолей после лечения тизотумабом-ведотином (0,5, 1 или 2 мг/кг), ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE, 2 мг/кг) или IgG изотипического контроля (IgG1-b12, 2 мг/кг). Размер опухоли оценивали штангенциркулем. Размер опухоли 500 мм³ использовался в качестве порогового значения для прогрессирования опухоли.

[31] На фиг. 13 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на разнообразной панели моделей ксенотрансплантатов (PDX), полученных от пациентов с колоректальным раком (CRC), у мышей NOD-SCID. Отвечающие модели (R)

были определены как модели, показывающие $\Delta T/\Delta C < 10\%$ (стаз опухоли или регрессия опухоли), а не отвечающие модели были определены как $\Delta T/\Delta C > 70\%$. Модели, которые нельзя было классифицировать как отвечающие или не отвечающие ($10\% < \Delta T/\Delta C < 70\%$), были классифицированы как промежуточные.

[32] На фиг. 14 показаны противоопухолевые эффекты лечения тизотумабом-ведотином на разнообразной панели моделей ксенотрансплантатов (PDX), полученных от пациентов с колоректальным раком (CRC), у мышей NOD-SCID. Отвечающие модели (R) были определены как модели, показывающие $\Delta T/\Delta C < 10\%$ (стаз опухоли или регрессия опухоли), а не отвечающие модели были определены как $\Delta T/\Delta C > 70\%$. Модели, которые нельзя было классифицировать как отвечающие или не отвечающие ($10\% < \Delta T/\Delta C < 70\%$), были классифицированы как промежуточные.

[33] На фиг. 15 показаны средние уровни экспрессии мРНК TF в моделях PDX, классифицированных как отвечающие, не отвечающие или промежуточные.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Определения

[34] Для более легкого понимания настоящего раскрытия сначала даны определения некоторых терминов. Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, если иное явно не предусмотрено в настоящем документе, характеризуется значением, изложенным ниже. Дополнительные определения приводятся в приложении.

[35] Используемый в настоящем документе термин «и/или» следует понимать как конкретное раскрытие каждой из двух указанных функций или компонентов с другим или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в настоящем документе во фразе, такой как «А и/или В», предназначен для включения «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

[36] Подразумевается, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, включают в себя аспекты и варианты осуществления «содержащий», «состоящий» и «состоящий по существу из».

[37] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd

ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press предоставляют специалистам общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

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

[39] Термины «тканевой фактор», «TF», «CD142», «антиген тканевого фактора», «антиген TF» и «антиген CD142» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и, если не указано иное, включают в себя любые варианты, изоформы и видовые гомологи тканевого фактора человека, которые естественным образом экспрессируются клетками или экспрессируются на клетках, трансфицированных геном тканевого фактора. Согласно некоторым вариантам осуществления тканевой фактор содержит аминокислотную последовательность, найденную под регистрационным номером Genbank NP_001984.

[40] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, все четыре соединенных между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо изучена. Смотрите, например, *Fundamental Immunology Ch. 7* (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из варибельной области тяжелой цепи (сокращенно V_H или VH) и константной области тяжелой цепи (C_H или CH). Константная область тяжелой цепи, как правило, состоит из трех доменов: C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Тяжелые цепи, как правило, связаны между собой дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». Каждая легкая цепь, как правило, состоит из варибельной области легкой цепи (сокращенно V_L или VL) и константной области легкой цепи (C_L или CL). Константная область легкой цепи, как правило, состоит из одного домена C_L . C_L может быть изотипа κ (каппа) или λ (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в константной области соответствует индексу EU, как описано в *Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)*. Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая в себя, помимо

прочего, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в настоящей области техники и включают в себя, без ограничения, человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи.

[41] Термин «вариабельная область» или «вариабельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, который участвует в связывании антитела с антигеном. Вариабельные области тяжелой цепи и легкой цепи (V_H и V_L , соответственно) нативного антитела можно дополнительно подразделить на области гипервариабельности (или гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными по последовательности и/или форме структурно определенных петель), также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), с вкраплениями более консервативных областей, называемыми каркасными областями (FR). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные «гипервариабельным областям» или «HVR», известны в настоящей области техники для обозначения несмежных последовательностей аминокислот в вариабельных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. Как правило, существует три CDR в каждой вариабельной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой вариабельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). «Каркасные области» и «FR» известны в настоящей области техники как относящиеся к не-CDR частям вариабельных областей тяжелой и легкой цепей. Как правило, имеется четыре FR в каждой вариабельной области полноразмерной тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой вариабельной области полноразмерной легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). Внутри каждой V_H и V_L три CDR и четыре FR, как правило, расположены от аминоконца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (смотрите также Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

[42] Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, которые обладают способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с периодом полужизни значительных периодов времени, например, по меньшей мере около 30 мин, по меньшей мере около 45 минут, по меньшей мере около одного часа (ч), по меньшей мере около двух часов, по меньшей мере около четырех часов, по меньшей мере около восьми часов, по меньшей мере около 12 часов (ч), около 24 часов или более, около 48 часов или более, около трех, четырех, пяти, шести, семи или более дней и т.д. или любого другого соответствующего функционально

определенного периода (например, времени, достаточного для индукции, стимулирования, усиления и/или модуляции физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном, и/или времени, достаточного для того, чтобы антитело задействовало эффекторную активность). Варибельные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая в себя различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты системы комплемента, такие как C1q, первый компонент в классическом пути активации комплемента. Антитело также может представлять собой биспецифическое антитело, диатело, мультиспецифическое антитело или подобную молекулу.

[43] Используемый в настоящем документе термин «моноклональное антитело» относится к препарату молекул антител, которые производятся рекомбинантным путем с одной первичной аминокислотной последовательностью. Композиция моноклонального антитела демонстрирует единственную специфичность связывания и сродство к конкретному эпитопу. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, проявляющим единственную специфичность связывания, которые имеют варибельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Человеческие моноклональные антитела могут быть получены с помощью гибридомы, которая включает в себя В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного отличного от человека животного, такого как трансгенная мышь, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитый с иммортализованной клеткой.

[44] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое практически не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от TF). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы TF из разных видов. Более того, выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химикатов. Согласно одному варианту осуществления выделенное антитело включает в себя конъюгат антитела, присоединенный к другому средству (например, низкомолекулярному лекарственному средству). Согласно некоторым вариантам осуществления выделенное антитело к TF включает в себя конъюгат антитела к TF с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

[45] «Человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, содержащему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, эта константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно настоящему документу могут включать в себя аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако используемый в настоящем документе термин «человеческое антитело» не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты к каркасным последовательностям человека. Термины «человеческие антитела» и «полностью человеческие антитела» используются как синонимы.

[46] Используемый в настоящем документе термин «гуманизованное антитело» относится к генно-инженерному отличному от человеческого антителу, которое содержит константные домены человеческого антитела и отличные от человеческих переменные домены, модифицированные для обеспечения высокого уровня гомологии последовательности с переменными доменами человека. Это может быть достигнуто путем трансплантации шести определяющих комплементарность областей (CDR) отличных от человеческих антител, которые вместе образуют сайт связывания антигена, на гомологичную человеческую акцепторную каркасную область (FR) (смотрите WO92/22653 и EP0629240). Для того, чтобы полностью восстановить аффинность связывания и специфичность исходного антитела, может потребоваться замена каркасных остатков исходного антитела (т.е. отличного от человеческого антитела) на человеческие каркасные области (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизованное антитело может содержать отличные от человеческих CDR-последовательности, в первую очередь человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или более обратных мутаций аминокислот в отличных от человеческой аминокислотной последовательности, и полностью человеческие константные области. Необязательно, дополнительные модификации аминокислот, которые не обязательно являются обратными мутациями, могут быть применены для получения гуманизованного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

[47] Используемый в настоящем документе термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором переменная область получена от отличных от человека видов (например, от грызунов), а константная область получена от другого вида, такого как человек. Химерные антитела могут быть получены с помощью конструирования антител. «Конструирование антител» представляет собой термин, используемый в общем для различных видов модификаций антител, и который является хорошо известным специалисту процессом. В частности, химерное антитело может быть получено с использованием стандартных способов ДНК, как описано в Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может представлять собой рекомбинантное антитело, полученное путем генетической или ферментативной инженерии. Специалисту известно о создании химерного антитела, и, таким образом, получение химерного антитела согласно настоящему изобретению может быть выполнено другими способами, кроме описанных в настоящем документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтического применения разработаны для снижения иммуногенности антител. Как правило, они могут содержать отличные от человеческих (например, мышьиные) переменные области, которые специфичны для представляющего интерес антигена, и константные домены тяжелых и легких цепей человеческих антител. Термины «переменная область» или «переменные домены», используемые в контексте химерных антител, относятся к области, которая включает в себя CDR и каркасные области как тяжелой, так и легкой цепей иммуноглобулина.

[48] «Антитело к антигену» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, антитело к TF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF.

[49] «Антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным целым антителом. Примеры фрагментов антител (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают в себя, без ограничения, F_v, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; димеры; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папаином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab»-фрагментами, каждый с одним антигенсвязывающим сайтом, и остаточный «Fc»-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂,

который содержит два антигенсвязывающих сайта и все еще способен перекрестно связывать антиген.

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

$$100 \text{ умножить на дробь } X/Y$$

[51] где X представляет собой количество аминокислотных остатков, оцениваемых как идентичные совпадения по последовательности при выравнивании А и В в этой программе, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Понятно, что где длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности последовательностей А и В не будет равняться % идентичности последовательностей В и А.

[52] Используемые в настоящем документе термины «связывание», «связывает» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с заранее определенным антигеном, как правило, представляют собой связывание с аффинностью, соответствующей K_D около 10^{-6} М или менее, например 10^{-7} М или менее, например, около 10^{-8} М или менее, например, около 10^{-9} М или менее, около 10^{-10} М или менее или около 10^{-11} М или даже менее, при определении, например, с помощью технологии биослойной интерферометрии

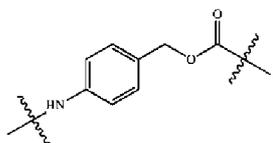
(BLI) в приборе Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве аналита, и причем антитело связывается с заранее определенным антигеном с аффинностью, соответствующей K_D , которая по меньшей мере в десять раз ниже, например, по меньшей мере в 100 раз ниже, например, по меньшей мере в 1000 раз ниже, например, по меньшей мере в 10000 раз ниже, например, по меньшей мере в 100000 раз ниже, чем его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином), отличным от заранее определенного антигена или близкородственного антигена. Количество, при котором K_D связывания ниже, зависит от K_D антитела, так что, когда K_D антитела очень низка, то количество, при котором K_D связывания с антигеном ниже, чем K_D связывания с неспецифическим антигеном может быть по меньшей мере в 10000 раз (т.е. антитело является высокоспецифичным).

[53] Используемый в настоящем документе термин « K_D » (M) относится к константе равновесия диссоциации при конкретном взаимодействии антитело-антиген. Используемая в настоящем документе аффинность и K_D обратно связаны, то есть более высокая аффинность предназначена для обозначения более низкой K_D , а более низкая аффинность предназначена для обозначения более высокой K_D .

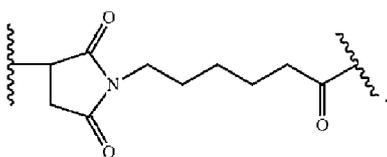
[54] Термин «ADC» относится к конъюгату антитела с лекарственным средством, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу к TF, которое связано с фрагментом лекарственного средства (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

[55] Аббревиатуры «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[56] Аббревиатура «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[57] Аббревиатура «MC» относится к вставке малеимидакапроила:



[58] Термин «Ab-MC-vc-PAB-MMAE» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством MMAE через линкер MC-vc-PAB.

[59] «Терапия на основе платины» относится к лечению средством на основе платины. «Средство на основе платины» относится к молекуле или композиции, содержащей молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платину, и применимую в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. Средства на основе платины, как правило, действуют путем ингибирования синтеза ДНК, а некоторые обладают алкилирующей активностью. К средствам на основе платины относятся те, которые в настоящее время используются как часть схема химиотерапии, те, которые в настоящее время находятся в разработке, и те, которые могут быть разработаны в будущем.

[60] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» может включать в себя опухоль. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. После метастазирования можно сказать, что дистальные опухоли «произошли от» предметастизирующей опухоли.

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

[62] «Субъект» включает любого человека или отличного от человека животного. Термин «отличное от человека животное» включает в себя, без ограничения, позвоночных, таких как нечеловекообразные приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» и «индивидуум» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[63] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение

ухудшения состояния или инвалидности из-за заболевания. Способность терапевтического средства стимулировать регресс заболевания может быть оценена с использованием различных способов, известных квалифицированному практикующему специалисту, например, на людях во время клинических испытаний, в модельных системах на животных, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*.

[64] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством) включает в себя «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту с риском развития рака (например, субъекта, имеющего предраковое состояние) или страдающего рецидивом рака, подавляет развитие или рецидив рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

[65] Используемый в настоящем документе термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством), которая ниже, чем обычная или типичная доза терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

[66] В качестве примера, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессу рака до точки его устранения. «Содействие регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждению ухудшения или инвалидности из-за заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» применительно к лечению включают в себя как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессу рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других неблагоприятных физиологических эффектов на клеточном, органном и/или

организменном уровне (неблагоприятные эффекты), возникающих в результате введения лекарственного средства.

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

[68] Используемый в настоящем документе термин «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех целевых поражений; «частичный ответ» или «PR» относится по меньшей мере к 30% уменьшению суммы самых длинных диаметров (SLD) целевых поражений, принимая в качестве эталона базовый SLD; и «стабильное заболевание» или «SD» не относится ни к достаточному уменьшению целевых поражений, чтобы квалифицироваться для PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицироваться для PD, принимая в качестве эталона наименьшее SLD с момента начала лечения.

[69] Используемый в настоящем документе термин «выживаемость без прогрессирования» или «PFS» относится к промежутку времени во время и после лечения, в течение которого заболевание, которое подвергают лечению (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать в себя количество времени, в течение которого пациенты испытывали полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого пациенты переживали стабильное заболевание.

[70] Используемый в настоящем документе термин «частота объективного ответа» или «ORR» относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

[71] Используемый в настоящем документе термин «общая выживаемость» или «OS» относится к проценту людей в группе, которые, вероятно, будут живы по прошествии определенного времени.

[72] Термин «доза на основе массы», как упоминается в настоящем документе, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается на основе массы пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 2 мг/кг конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством, можно рассчитать и использовать соответствующее количество конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством (т.е. 120 мг) для введения.

[73] Использование термина «фиксированная доза» применительно к способам и дозировкам в настоящем раскрытии означает дозу, которую вводят пациенту без учета

массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная доза предоставляется не в виде дозы в мг/кг, а в виде абсолютного количества средства (например, конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством). Например, человек 60 кг и человек 100 кг получают одинаковую дозу конъюгата антитела с лекарственным средством (например, 240 мг конъюгата антитела с лекарственным средством к ТФ).

[74] Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с млекопитающим, которое подвергается лечению ими.

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

[76] «Введение» относится к физическому введению терапевтического средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в настоящей области техники. Иллюстративные пути введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством включают в себя внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенной инфузии). Используемая в настоящем документе фраза «парентеральное введение» означает способы введения, отличные от энтерального и местного, как правило,

путем инъекции, и включает в себя, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрилимфатические, внутриочаговые, внутрикапсулярные, внутриглазничные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные, эпидуральные и внутригрудинные инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути введения включают в себя местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также может выполняться, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов.

[77] Термины «исходный уровень» или «исходное значение», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением терапии (например, конъюгата антитела с лекарственным средством, как описано в настоящем документе) или в начале введения терапии. Исходное значение можно сравнить с эталонным значением, чтобы определить уменьшение или улучшение симптома связанного с ТФ заболевания, рассматриваемого в настоящем документе (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы и рака головы и шеи). Термины «эталон» или «эталонное значение», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения терапии (например, конъюгата антитела с лекарственным средством, как описано в настоящем документе). Эталонное значение может быть измерено один или более раз во время схемы дозирования или курса лечения или по завершении схемы дозирования или курса лечения. «Эталонное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, имеющее верхний и/или нижний предел; диапазон значений; среднее значение; медианное значение или значение по сравнению с исходным значением.

[78] Точно так же «исходное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, имеющее верхний и/или нижний предел; диапазон значений; среднее значение; медианное значение или значение по сравнению с эталонным значением. Эталонное значение и/или исходное значение могут быть получены от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или от группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

[79] Используемый в настоящем документе термин «монотерапия» означает, что конъюгат антитела с лекарственным средством является единственным противораковым

средством, вводимым субъекту во время курса лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические средства. Например, противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту с раком для лечения симптомов, связанных с раком, но не самого основного рака, включая в себя, например, воспаление, боль, потерю массы и общее недомогание, можно вводить во время периода монотерапии.

[80] Используемое в настоящем документе «нежелательное явление» (АЕ) означает любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, связанное с применением лечения. Медицинское лечение может иметь один или более связанных АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковый или разный уровень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменить нежелательные явления», означает схему лечения, которая снижает частоту и/или тяжесть одного или более АЕ, связанных с использованием другой схемы лечения.

[81] Используемое в настоящем документе «серьезное нежелательное явление» или «SAE» представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

- является смертельным или опасным для жизни (в определении серьезного нежелательного явления «угроза жизни» относится к событию, при котором пациент подвергался риску смерти во время события; это не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более серьезным.
- Приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности
- Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект.
- Является значимым с медицинской точки зрения, т.е. определяется как событие, которое подвергает пациента опасности или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. При принятии решения о том, является ли АЕ «важным с медицинской точки зрения», необходимо принять медицинское и научное заключение.
- Требуется стационарная госпитализация или продление существующей госпитализации, за исключением следующего: 1) плановое лечение или мониторинг основного заболевания, не связанного с каким-либо ухудшением состояния, 2) плановое или заранее запланированное лечение ранее существовавшего состояния, которое не связано по изучаемым показаниям и не ухудшилось с момента подписания информированного согласия, а также по социальным причинам и временному уходу при отсутствии какого-либо ухудшения общего состояния пациента.

[82] Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как означающее одну, обе или любую их комбинацию из альтернатив. Используемое в настоящем документе единственное число следует понимать как относящиеся к «одному или более» из любого изложенного или перечисленного компонента.

[83] Термины «приблизительно», «около» или «содержащий по существу» относятся к значению или композиции, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в настоящей области техники, что частично будет зависеть от того, как значение или композиция измеряется или определяется, т.е. ограничений системы измерения. Например, «приблизительно», «около» или «содержащий по существу» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в настоящей области техники. Альтернативно, «приблизительно», «около» или «содержащий по существу» может означать диапазон до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать до порядка или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение «приблизительно», «около» или «содержащий по существу» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава.

[84] Термины «приблизительно раз в неделю», «приблизительно раз в две недели» или любые другие аналогичные термины интервала дозирования, используемые в настоящем документе, означают приблизительные числа. «Приблизительно раз в неделю» может включать в себя каждые семь дней \pm один день, т.е. каждые шесть дней или каждые восемь дней. «Приблизительно раз в две недели» может включать в себя каждые четырнадцать дней \pm два дня, т.е. каждые двенадцать дней - каждые шестнадцать дней. «Приблизительно раз в три недели» может включать в себя каждый двадцать один день \pm три дня, т.е. каждые восемнадцать - каждые двадцать четыре дня. Подобные приближения применяются, например, один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель и один раз приблизительно каждые двенадцать недель. Согласно некоторым вариантам осуществления интервал дозирования один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе, соответственно. Согласно другим вариантам осуществления интервал дозирования один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первая доза вводится в

определенный день первой недели (например, понедельник), а затем следующая доза вводится в тот же день шестой или двенадцатой недели (т.е. понедельник), соответственно.

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

[86] Различные аспекты раскрытия более подробно описаны в следующих подразделах.

II. КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

[87] В настоящем изобретении предусмотрен конъюгат антитело к TF с лекарственным средством, который связывается с TF, для применения при лечении колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы у субъекта, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой колоректальный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода или рак предстательной железы представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта имеется рецидивный, рецидивирующий и/или метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода или рак предстательной железы.

A. Антитело к TF

[88] Как правило, антитела к ТФ по настоящему раскрытию связывают ТФ, например, человеческий ТФ, и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки, такие как клетки колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы. Антитела к ТФ согласно настоящему раскрытию предпочтительно являются моноклональными и могут быть мультиспецифическими, человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепочечными антителами, фрагментами Fab, фрагментами F(ab'), фрагментами, производимыми библиотекой экспрессии Fab и связывающими ТФ фрагментами любого из вышеперечисленных. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к ТФ согласно настоящему раскрытию специфически связывают ТФ. Молекулы иммуноглобулина согласно настоящему описанию могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

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

[90] Антитела к ТФ по настоящему изобретению могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или обладать большей мультиспецифичностью. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными для разных эпитопов ТФ или могут быть специфичными как для ТФ, так и для гетерологичного белка. Смотрите, например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США № 474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

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

[92] Последовательности CDR, представленные в настоящем документе, соответствуют схеме нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

[93] Согласно определенным вариантам осуществления антитела по настоящему раскрытию содержат одну или более CDR антитела 011. Смотрите WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Настоящее раскрытие охватывает антитело или его производное, содержащее вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный вариабельный домен содержит (а) набор из трех CDR, причем указанный набор CDR взят из моноклонального антитела 011, и (b) набор из четырех каркасных областей, причем указанный набор

каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе 011 и причем указанное антитело или его производное связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[94] Согласно одному аспекту в настоящем документе также представлены антитела к TF, которые конкурируют за связывание тизотумаба с TF. В настоящем документе также представлены антитела к TF, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб.

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

[96] Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и/или причем вариабельная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[97] Описанное в настоящем документе антитело к TF может содержать любую подходящую последовательность вариабельного домена каркаса при условии, что антитело сохраняет способность связывать TF (например, TF человека). В данном контексте каркасные области тяжелой цепи обозначены как «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

[98] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYT
YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQGTLLV
VSS (SEQ ID NO: 7) и вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную

последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 8).

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

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO: 1));
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO: 2)) и
- c) CDR-H3 (ARSPWGYLDS (SEQ ID NO: 3)).

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

- a) HC-FR1 (EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO: 10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 11)) и
- d) HC-FR4 (WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 12)).

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

- a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO: 4));
- b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO: 5)) и
- c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO: 6)).

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

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO: 13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO: 14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 15)) и
- d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 16)).

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

- (a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:
 - (1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9;
 - (2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10;
 - (4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2;

(5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11;
(6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
(7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12,
и/или

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий:

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

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

[105] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по отношению к аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по отношению к аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). Согласно некоторым вариантам осуществления в SEQ ID NO: 7 были заменены, вставлены и/или удалены от 1 до 10 аминокислот. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях

за пределами CDR (т.е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 7, включая в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

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

[107] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит переменный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов, представленных выше, и переменный домен легкой цепи, как в любом из вариантов, представленных выше. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность

вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 8, включая в себя посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[108] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF в конъюгате антитела к TF с лекарственным средством содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[109] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF в конъюгате антитела к TF с лекарственным средством содержит: i) аминокислотную последовательность, характеризующуюся идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 85% по отношению к вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, характеризующуюся идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 85% по отношению к вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[110] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF в конъюгате антитела к TF с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело.

[111] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF в конъюгате антитела к TF с лекарственным средством представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как описано в WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

[112] Антитела к TF по настоящему изобретению также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с TF (например, TF человека). Предпочтительные аффинности связывания включают те, у которых константа диссоциации или K_d менее чем 5×10^{-2} М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М или 10^{-15} М.

[113] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, тяжелые цепи которых обозначены как α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α дополнительно делятся на подклассы, например, люди экспрессируют следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать во множестве полиморфных

вариантов, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любой из которых подходит для использования в некоторых вариантах осуществления в настоящем документе. Общие аллотипические варианты в человеческих популяциях обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. Согласно любому из вариантов осуществления в настоящем документе антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область человеческого IgG. Согласно дополнительным вариантам осуществления Fc-область человеческого IgG содержит человеческий IgG1.

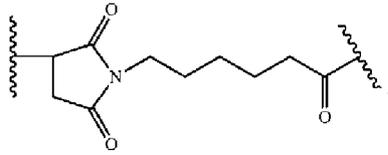
[114] Антитела также включают в себя производные, которые модифицированы, т.е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с TF или оказанию цитостатического или цитотоксического действия на клетки HD. Например,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

В. Структура конъюгата антитела с лекарственным средством

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

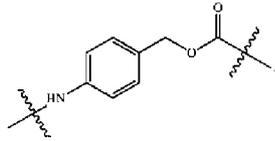
[116] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидапроил (МС), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (РАВ). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



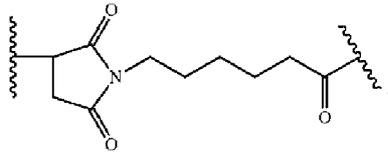
b) vs представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



[117] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидакапроил (МС). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой, где:

a) МС представляет собой:

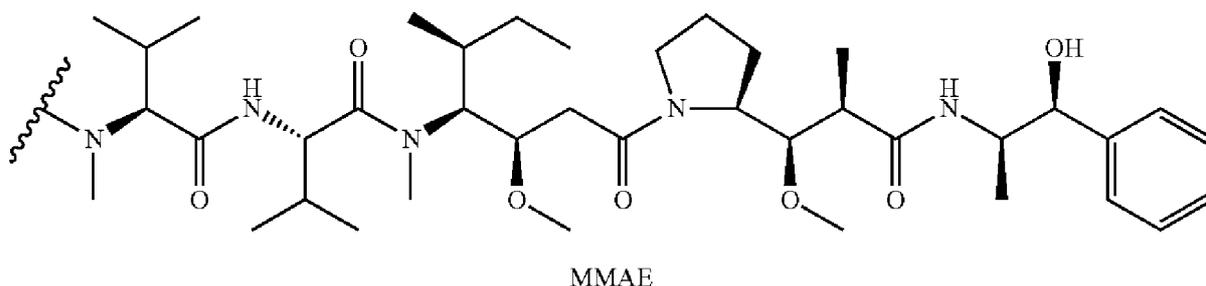


[118] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного частичным или полным восстановлением антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного частичным восстановлением антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного путем полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

[119] Согласно некоторым аспектам описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТФ с лекарственным средством содержат линкер, как описано в настоящем документе, между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным

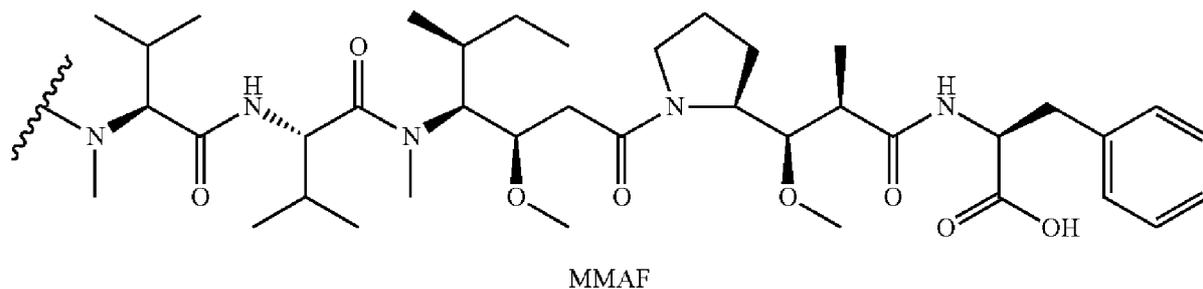
средством. Было показано, что ауристатины препятствуют динамике микротрубочек, гидролизу GTP и ядерному и клеточному делению (смотрите Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) и обладают противораковыми свойствами (смотрите патенты США № 5663149) и противогрибковой активностью (смотрите Pettit *et al.*, (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Например, ауристин Е может реагировать с пара-ацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕВВ, соответственно. Другие типичные производные ауристатина включают в себя АРР, ММАF (монометилауристин F) и ММАЕ (монометилауристин E). Подходящие ауристатины и аналоги, производные и пролекарства ауристатина, а также подходящие линкеры для конъюгирования ауристатинов с антителами описаны, например, в патентах США № 5635483, 5780588 и 6214345 и публикации международных патентных заявок WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011868. Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к ТF с лекарственным средством цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное. Согласно некоторым вариантам осуществления ауристин представляет собой монометилауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное.

[120] Согласно одному из вариантов осуществления ауристин представляет собой монометилауристин E (ММАЕ):



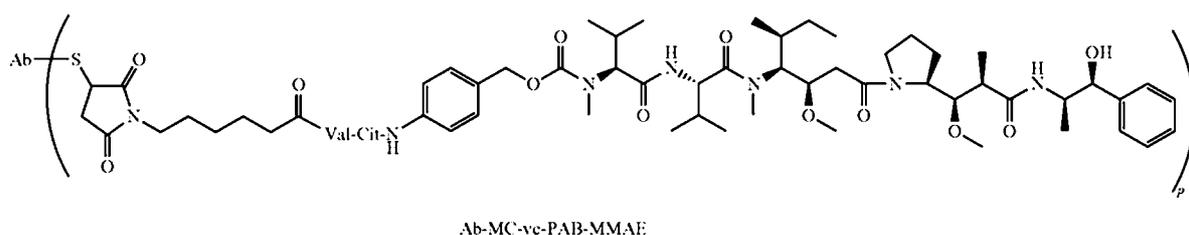
где волнистая линия указывает на сайт присоединения для линкера.

[121] Согласно одному варианту осуществления ауристин представляет собой монометилауристин F (ММАF):



где волнистая линия указывает на сайт присоединения для линкера.

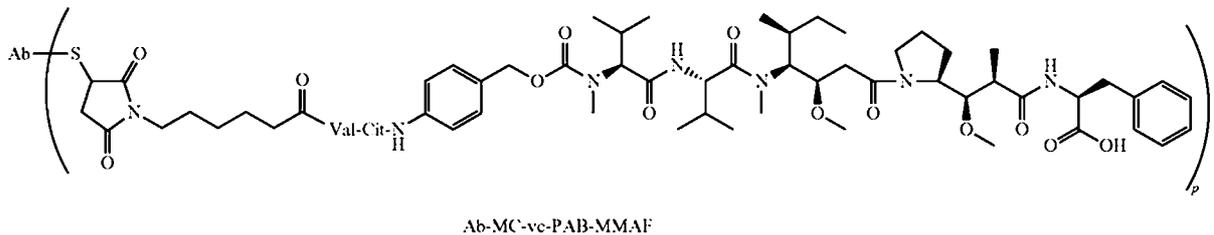
[122] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой MC-vc-PAB- и присоединен к MMAE. Полученный линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAE, также обозначается как vcMMAE. Линкерный фрагмент лекарственного средства vcMMAE и способы конъюгации раскрыты в WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Когда vcMMAE присоединяется к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, полученная в результате структура имеет вид:



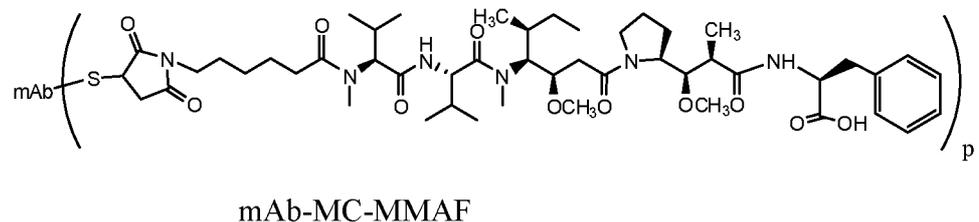
где p означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может быть от 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряется с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, путем разделения загруженных лекарственным средством видов на основе возрастающей гидрофобности с наименее гидрофобной неконъюгированной формой, элюируемой первой, и наиболее гидрофобной, 8-лекарственной формой, элюируемой последней, с процентной площадью пика, представляющей относительное распределение конкретных нагруженных лекарственным средством видов конъюгата антитела с лекарственным средством. Смотрите Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для

полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие нагруженные лекарственным средством формы на колонке RP, где процентный пик является результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в сочетании с назначенной лекарственной нагрузкой для каждого пика, используется для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителам. Смотрите Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

[123] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой MC-vc-PAB- и присоединен к MMAF. Полученный линкер-ауристин, MC-vc-PAB-MMAF, также обозначается как vcMMAF. Согласно другому варианту осуществления нерасщепляемый линкер MC присоединен к MMAF. Полученный линкер-ауристин MC-MMAF также обозначается как mcMMAF. Как линкерные фрагменты лекарственного средства vcMMAF и mcMMAF, так и способы конъюгации раскрыты в WO2005081711 и US7498298. Когда vcMMAF или mcMMAF присоединены к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, полученная в результате структура представляет собой:



или



где p означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может быть от 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряется с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, путем разделения загруженных лекарственным средством видов на основе

возрастающей гидрофобности с наименее гидрофобной неконъюгированной формой, элюируемой первой, и наиболее гидрофобной, 8-лекарственной формой, элюируемой последней, с процентной площадью пика, представляющей относительное распределение конкретных нагруженных лекарственным средством видов конъюгата антитела с лекарственным средством. Смотрите Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Согласно некоторым вариантам осуществления r измеряют с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие нагруженные лекарственным средством формы на колонке RP, где процентный пик является результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в сочетании с назначенной лекарственной нагрузкой для каждого пика, используя для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителам. Смотрите Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

[124] Согласно одному из вариантов осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

С. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

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

[126] Описанные в настоящем документе антитела к TF могут быть получены хорошо известными рекомбинантными способами с использованием хорошо известных систем экспрессионных векторов и клеток-хозяев. Согласно одному варианту осуществления антитела получают в клетке CHO с использованием системы экспрессионных векторов GS, как описано в De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190,

EP216846, патенте США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, патенте США № 5591639, патенте США № 5658759, EP 338841, патенте США № 5879936 и патенте США № 5891693.

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

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

[129] Согласно одному варианту осуществления антитело (например, антитело к ТФ) по настоящему изобретению представляет собой человеческое антитело. Человеческие моноклональные антитела, направленные против ТФ, могут быть получены с использованием трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека, а не мышинной системы. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают в себя мышей, называемых в настоящем документе мышами HuMAb и мышами KM, соответственно, и все вместе именуется в настоящем документе «трансгенными мышами».

[130] Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует нерearанжированные последовательности иммуноглобулинов тяжелой (μ и γ) и легкой к цепи человека, а также целевые мутации, которые инактивируют эндогенные локусы μ и к цепей (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, мыши демонстрируют сниженную экспрессию мышинового IgM или к, и в ответ на иммунизацию введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека претерпевают переключение классов и соматическую мутацию с образованием высокоаффинных моноклональных антител IgG,к человека (Lonberg, N. *et al.* (1994), выше; рассмотрено в Lonberg, N. *Handbook*

of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol.*, Vol. 13 65-93 (1995) и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Получение мышей HuMAb подробно описано в Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon at al., *J. Immunol.*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Смотрите также патент США № 5545806, патент США № 5569825, патент США № 5625126, патент США № 5633425, патент США № 5789650, патент США № 5877397, патент США № 5661016, патент США № 5814318, патент США № 5874299, патент США № 5770429, патент США № 5545807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

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

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

[133] Штамм трансгенных мышей HCo17 (смотрите также US 2010/0077497) был получен путем совместной инъекции вставки рНС2 размером 80 т.п.н. (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки Kb pVX6 и фрагмента дрожжевой искусственной хромосомы uIgH24 длиной 460 т.п.н. Эта линия была обозначена (HCo17) 25950. Затем линию (HCo17) 25950 скрещивали с мышами, имеющими мутацию CMD (описанную в примере 1 публикации РСТ WO 01109187), мутацию JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа цепей иммуноглобулина человека на фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных локусов тяжелой и легкой каппа цепи мыши.

[134] Штамм трансгенных мышей HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена тяжелой цепи минилокуса 30 рНС2, YAC uIgH10, содержащего варибельную область зародышевой линии (Vh), и конструкции минилокуса pVx6 (описанной в WO09097006). Затем линию (HCo20) скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD

(описанную в примере 1 публикации РСТ WO 01/09187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (КСО5) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа цепей иммуноглобулина 10 человека на фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных локусов тяжелой и легкой каппа цепи мыши.

[135] Для получения мышей HuMab с благотворным действием штамма Balb/c мышей HuMab скрещивали с мышами КСО5 [МІК] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания штамма КСО5 (как описано в Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) с мышами Balb/c дикого типа для получения мышей, как описано в WO09097006. С использованием этого скрещивания были созданы гибриды Balb/c для штаммов HCo12, HCo17 и HCo20.

[136] В линии мышей КМ эндогенный ген легкой каппа цепи мыши был гомозиготно разрушен, как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820 (1993), и ген эндогенной тяжелой цепи мыши был гомозиготно разрушен, как описано в примере 1 WO 01/09187, этот штамм мышей несет трансген легкой цепи каппа человека, КСо5, как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Этот штамм мышей также несет трансхромосому тяжелой цепи человека, состоящую из фрагмента хромосомы 14 hCF (SC20), как описано в WO 02/43478.

[137] Спленоциты этих трансгенных мышей могут быть использованы для создания гибридом, которые секретируют человеческие моноклональные антитела в соответствии с хорошо известными способами. Человеческие моноклональные или поликлональные антитела по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, также могут быть получены трансгенно посредством создания другого отличного от человека млекопитающего или растения, которое является трансгенным по представляющим интерес последовательностям тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, и производству антитела в извлекаемой из них форме. В связи с производством трансгенных организмов у млекопитающих антитела могут производиться и извлекаться из молока коз, коров или других млекопитающих. Смотрите, например, патент США № 5827690, патент США № 5756687, патент США № 5750172 и патент США № 5741957.

[138] Кроме того, человеческие антитела по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению от других видов могут быть получены с помощью технологий дисплейного типа, включая в себя, без ограничения, фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие способы, хорошо известные в настоящей области техники, и полученные в результате молекулы могут быть подвергнуты дополнительному

созреванию, например, созреванию аффинности, поскольку такие способы хорошо известны в настоящей области техники (смотрите, например, Hoogenboom *et al.*, *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan *et al.*, *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Pluchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla *et al.*, *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel *et al.*, *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom *et al.*, *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992) и патент США № 5733743). Если дисплейные технологии используются для получения отличных от человеческих антител, такие антитела могут быть гуманизированы.

III. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[139] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака у субъекта с помощью конъюгата антитела к TF с лекарственным средством, описанного в настоящем документе, причем рак представляет собой колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода или рак предстательной железы. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[140] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрен конъюгат антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, для применения при лечении рака, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, и причем рак представляет собой колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода или рак предстательной железы. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[141] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению от колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не ответил на лечение (например, субъект испытал прогрессирование заболевания во время лечения). Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта после лечения возник

рецидив. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение, ранее назначенное субъекту, не представляло собой конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством, как описано в настоящем документе.

А. Колоректальный рак

[142] Колоректальный рак является третьей по значимости причиной смерти от рака среди мужчин и женщин в США. Хотя уровень смертности от колоректального рака в последние годы неуклонно снижается (снижаясь около на 4% в год в период с 2008 по 2011 год), отчасти из-за более высоких показателей скрининга для раннего выявления, 5-летняя выживаемость для пациентов с метастатическим колоректальным раком составляет всего 21%.

[143] Системная терапия неоперабельного колоректального рака улучшилась с тех пор, как фторурацил был единственным активным средством, но все еще рекомендуются клинические испытания для пациентов, когда традиционные способы лечения или комбинации не дали результата. Хотя системная терапия привела к значительным улучшениям в OS, PFS и скорости ответа у пациентов с колоректальным раком, это преимущество наиболее заметно при схемах, содержащих иринотекан, оксалиплатин в сочетании с 5-FU и биопрепаратами. В последнее время иммунотерапия - пембролизумаб и ниволумаб - появилась как новый вариант лечения пациентов с опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом ферментов восстановления несоответствия ДНК, но только от 3,5 до 6,5% Колоректальный рак IV стадии относится к этой подгруппе.

[144] Подход к последующей терапии варьируется и может предусматривать поддерживающую химиотерапию или вообще переход на другую схему из-за прогрессирования заболевания или непереносимости начальной схемы лечения. Для пациентов с метастатическим колоректальным раком модель отдельных «линий» химиотерапии (в которой каждая из схем, содержащих лекарственные средства с перекрестной резистентностью, используются последовательно до прогрессирования заболевания) заменяется подходом «непрерывного лечения» (Goldberg RM et al., 2007, *Oncologist* 12(1): 38-50).

[145] В настоящем изобретении предложены способы лечения колоректального рака у субъекта с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения колоректального рака у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с

лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от колоректального рака. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение колоректального рака. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию колоректального рака. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления колоректальный рак является неоперабельным. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвергался лечению фторпиримидином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвергался лечению оксалиплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению иринотеканом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению цетуксимабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению панитумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, ID01, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS,

SLAM, TIGIT, VISTA и/или VTCN1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 или MK-34775), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба (REGN2810). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ипилимумаба и тремелиумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления колоректальный рак представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления колоректальный рак представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[146] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток колоректального рака у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%,

по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток колоректального рака у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

В. Немелкоклеточный рак легкого

[147] Рак легких остается основной причиной смерти от рака в Соединенных Штатах. Направленное на излечение вмешательство для пациентов с ранней стадией заболевания включает в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинированный подход. Рак легкого, как правило, претерпевает эпителиально-мезенхимальный переход с ранним метастатическим распространением. Пациентам часто трудно распознать симптомы на ранних стадиях заболевания. Из-за этих двух факторов у большинства пациентов диагностируется запущенная стадия заболевания, которая, как правило, неизлечима.

[148] NSCLC составляет до 80% всех случаев рака легких. Внутри подтипов NSCLC плоскоклеточная карцинома (SCC/NSCLC) составляет приблизительно 30% от NSCLC. Системная терапия может значительно продлить выживаемость и помочь сохранить качество жизни у пациентов с плоскоклеточным NSCLC IV стадии или у которых после начальной окончательной терапии развивается прогрессирующее заболевание. Гистология дает представление об оптимальных средствах для сочетания с соединением платины и молекулярной характеристике опухоли. У пациентов с SCC/NSCLC опухоль должна быть оценена на предмет экспрессии лиганда-1 белка запрограммированной гибели (PD-L1). Этой информацией руководствуется при выборе начальной терапии. Для пациентов с SCC/NSCLC, опухоли которых не экспрессируют высокий уровень PD-L1, предпочтительным вариантом первой линии является дуплет химиотерапии на основе платины, который не содержит пеметрекседа или анти-VEGF. Другие платиновые партнеры, которые могут использоваться в начальной терапии SCC/NSCLC, включают в себя нецитумаб, моноклональное антитело, нацеленное на EGFR, например, в комбинации с гемцитабином и цисплатином. Пациентам с не менее чем 50% окрашиванием опухолевых клеток на PD-L1 и без противопоказаний к иммунотерапии следует предложить лечение первой линии ингибитором анти-PD-1 пембролизумабом. Пембролизумаб следует продолжать до прогрессирования или появления непереносимой токсичности.

[149] После прогрессирования заболевания после лечения первой линии необходимо учитывать множество факторов, включая в себя тип предшествующего лечения, экспрессию PD-L1 и статус эффективности. Исследования системной терапии второй линии и более поздних метастатических NSCLC включают в себя доцетаксел, винорелбин или ифосфамид, OPDIVO[®], доцетаксел, KEYTRUDA[®] и TECENTRIQ[®]. Наиболее предпочтительной схемой лечения для пациентов с SCC/NSCLC, у которых происходит прогрессирование на исходной схеме комбинированной химиотерапии, является иммунотерапия антителами к PD-1 или PD-L1. Комбинированную химиотерапию следует рассматривать для пациентов, заболевание которых прогрессировало после приема ингибиторов PD-1/L1.

[150] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения немелкоклеточного рака легкого с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения немелкоклеточного рака легкого у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от немелкоклеточного рака легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение немелкоклеточного рака легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию немелкоклеточного рака легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на

основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой недаплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой тетранитрат триплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой фенантриплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой пикоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDO1, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA и/или VTCN1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 или MK-34775), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба (REGN2810). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ипилимумаба и тремелиумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления немелкоклеточный рак легкого характеризуется преобладающей плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 75%, более чем 80%, более чем 85%, более чем 90% или более чем 95% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем

75% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 80% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 90% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 95% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией. Согласно некоторым вариантам осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[151] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток немелкоклеточного рака легкого субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток немелкоклеточного рака легких субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с

использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

С. Рак поджелудочной железы

[152] Рак поджелудочной железы является третьей по значимости причиной смерти от рака в Соединенных Штатах в 2016 году. Пятилетняя выживаемость для людей с метастатическим раком поджелудочной железы остается мрачной 8% в США и может составлять всего 4% во всем мире. Хирургическая резекция является единственным шансом на излечение. Однако только от 15% до 20% пациентов имеют операбельное заболевание при первоначальном диагнозе; у большинства диагностируется местнораспространенный или метастатический рак. Пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы имеют очень мало эффективных вариантов лечения и часто получают только паллиативную помощь. Комбинированные схемы первой линии, включая в себя фолфиринокс или наб-паклитаксел плюс гемцитабин, часто являются вариантами для пациентов с удовлетворительным статусом работоспособности и, как было показано, продлевают OS на несколько месяцев. Лечение второй линии и более позднее обладает ограниченной эффективностью при значительной токсичности, связанной с лечением. Предпочтительные схемы в этой группе включают в себя липосомальный иринотекан (ONIVYDE®) с 5-FU/лейковорином, FOLFOX и гемцитабин в комбинации с наб-паклитакселом, эрлотинибом или бевацизумабом.

[153] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака поджелудочной железы описанным в настоящем документе конъюгатом антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака поджелудочной железы у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более 1 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей

системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила (5-FU). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению гемцитабином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению 5-фторурацилом. Согласно некоторым вариантам осуществления рак поджелудочной железы является не резектабельным. Согласно некоторым вариантам осуществления рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у рака поджелудочной железы преобладает гистология аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 75%, более чем 80%, более чем 85%, более чем 90% или более чем 95% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 75% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 80% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 85% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 90% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления более чем 95% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак поджелудочной железы представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[154] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по

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

D. Рак головы и шеи

[155] На рак головы и шеи приходится приблизительно 4% всех онкологических заболеваний в США. Более 90–95% случаев рака полости рта и носоглотки характеризуются плоской гистологией. Хирургическая резекция, лучевая терапия и/или химиолучевая терапия часто рекомендуются пациентам с ранней стадией или локализованным заболеванием. Паллиативная химиотерапия, иммунотерапия и/или поддерживающая терапия являются наиболее подходящими вариантами для пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, которые не поддаются окончательной терапии. Для пациентов с рецидивирующим заболеванием или с метастатическим заболеванием *de novo* основным лечением является системная терапия. Схемы на основе платины являются предпочтительным стандартом лечения в этой обстановке. Цетуксимаб в сочетании с режимом платина-5-FU продемонстрировал клинически значимое преимущество с улучшением медианной OS на 10,1 месяца по сравнению с 7,4 месяцами для одной только платины/5-FU. Для пациентов, прогрессирующих на лечении первой линии, лечение второй линии представляет собой химиотерапию с одним средством, таргетную терапию или ингибитор контрольных точек (CPI). Увеличение продолжительности ответа (DOR) привело к тому, что CPI стали предпочтительным способом лечения в этих условиях. И ниволумаб, и пембролизумаб получили одобрение FDA для лечения в качестве второй линии в 2016 году. После неэффективности химиотерапии первой линии ответы на химиотерапию второй линии

редки, особенно когда применяются современные критерии ответа, и нет доказательств того, что последующая химиотерапия продлевает выживаемость.

[156] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака головы и шеи с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака головы и шеи у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, терапии ингибитора контрольной точки и рецепторов к эпителиальному фактору роста. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой недаплатин. Согласно

некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой тетранитрат триплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой фенантриплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой пикоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDO1, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA и/или VTCN1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 или МК-34775), пембролизумаба (KEYTRUDA®, МК-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба (REGN2810). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ипилимумаба и тремелимумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал терапию в отношении рецепторов эпителиального фактора роста. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия в отношении рецепторов эпителиального фактора роста выбрана из группы, состоящей из гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба, бригатиниба, икотиниба, лапатиниба, осимертиниба, цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба и матузумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления рак головы и шеи представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак головы и шеи представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления

субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[157] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток головы и шеи у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% раковых клеток головы и шеи субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

Е. Рак мочевого пузыря

[158] Рак мочевого пузыря является шестым по распространенности онкологическим заболеванием в Соединенных Штатах. По оценкам, в 2016 году было диагностировано 76960 новых случаев. Из этих пациентов, по оценкам, произошло 16390 случаев смерти, причем мужчины были более подвержены заболеванию, чем женщины. 5-летняя относительная выживаемость для всех стадий вместе составляет 77%. Однако выживаемость зависит от многих факторов, включая в себя гистологию и стадию диагностированного рака мочевого пузыря. Для пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, который еще не распространился за пределы мочевого пузыря, 5-летняя выживаемость составляет 70%. Для пациентов с раком мочевого пузыря, который распространяется через мочевой пузырь на окружающие ткани и/или органы, 5-летняя

выживаемость составляет 34%. Схема химиотерапии на основе цисплатина с последующим хирургическим удалением мочевого пузыря или лучевой терапией и сопутствующей химиотерапией в настоящее время является стандартным лечением пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря. Срочно необходимы более эффективные способы лечения рака мочевого пузыря, особенно для пациентов с распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря.

[159] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака мочевого пузыря с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака мочевого пузыря у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой недаплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой тетранитрат триплатина. Согласно некоторым вариантам

осуществления терапия на основе платины представляет собой фенантриплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой пикоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству или лучевой терапии по поводу рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству по поводу рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лучевой терапии по поводу рака мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак мочевого пузыря представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак мочевого пузыря представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[160] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака мочевого пузыря от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% раковых клеток мочевого пузыря у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток,

экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

F. Рак эндометрия

[161] Рак эндометрия является наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием в США, на него приходится 6% случаев рака у женщин. По оценкам, в 2017 году у 61380 женщин был диагностирован рак эндометрия, и приблизительно 11000 умерли от этого заболевания. С 1987 по 2008 год заболеваемость раком эндометрия увеличилась на 50%, при этом количество связанных смертей увеличилось приблизительно на 300%. Аденокарциномы эндометрия можно разделить на две гистологические категории - тип 1 или тип 2. Приблизительно 70–80% новых случаев классифицируются как карциномы эндометрия 1 типа, которые характеризуются эндометриоидной гистологией более низкой степени и часто при постановке диагноза ограничиваются маткой. Эти опухоли являются эстроген-опосредованными, и часто женщины с диагнозом карцинома эндометрия 1 типа страдают ожирением с избыточной выработкой эндогенного эстрогена. Карциномы типа 1 (эстроген-зависимые) имеют высокие показатели потери или мутации *K-ras* и *PTEN*, а также дефекты в ответственных за коррекцию неспаренных оснований генах, что приводит к микросателлитной нестабильности (MSI). Карциномы 2-го типа (неэстроген-зависимые) представляют собой аденокарциномы более высокой степени злокачественности и характеризуются неэндометриоидной гистологией, встречаются у пожилых, стройных женщин, хотя наблюдалась связь с увеличением индекса массы тела (ИМТ). Формы рака типа 2 содержат мутации *p53*, могут характеризоваться сверхэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (*HER-2/neu*) и проявлять анеуплоидию. Хотя существует множество химиотерапевтических средств и средств таргетной терапии, одобренных для лечения рака яичников, маточных труб и первичного рака брюшины, с момента утверждения мегестрола ацетата для паллиативного лечения распространенного рака эндометрия в 1971 году только пембролизумаб был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами (FDA) для рака эндометрия с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом коррекции неспаренных оснований (dMMR); это подчеркивает необходимость новых способов лечения распространенного рецидивирующего метастатического рака эндометрия.

[162] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака эндометрия с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты

антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака эндометрия у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина и сатраплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой недаплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой тетранитрат триплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой фенантриплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой пикоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению гормональной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления гормональная терапия выбрана из группы, состоящей из прогестина, тамоксифена, агониста гормона,

стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, и ингибитора ароматазы. Согласно некоторым вариантам осуществления гормональная терапия представляет собой прогестин. Согласно некоторым вариантам осуществления прогестин представляет собой ацетат медроксипрогестерона. Согласно некоторым вариантам осуществления прогестин представляет собой ацетат мегестрола. Согласно некоторым вариантам осуществления гормональная терапия представляет собой тамоксифен. Согласно некоторым вариантам осуществления гормональная терапия представляет собой агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой гозерелин. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой лейпролид. Согласно некоторым вариантам осуществления гормональная терапия представляет собой ингибитор ароматазы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор ароматазы представляет собой летрозол. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор ароматазы представляет собой анастрозол. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор ароматазы представляет собой экземестан. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA и/или VTCN1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 или MK-34775), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба. (REGN2810). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из

группы, состоящей из ипилимумаба и тремелиумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению доксорубицином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению паклитакселом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству или лучевой терапии по поводу рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству по поводу рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лучевой терапии рака эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления рак эндометрия представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак эндометрия представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[163] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака эндометрия субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% раковых клеток эндометрия субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам

осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

G. Рак пищевода

[164] Рак пищевода является шестой по значимости причиной смертности от рака во всем мире из-за его плохого прогноза. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода (ESCC) во всем мире составляет 1,4–13,6 на 100000 человек. По оценкам, рак пищевода стал причиной 15690 смертей и 16940 новых случаев в США в 2016 году. Большинство пациентов обращаются с местнораспространенными или системными заболеваниями, и результаты остаются плохими, несмотря на успехи в лечении. Срочно необходимы более эффективные способы лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[165] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака пищевода с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака пищевода у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, надаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина,

пикоплатина и сатраплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой оксалиплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой недаплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой тетранитрат триплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой фенантриплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой пикоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления терапия на основе платины представляет собой сатраплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA и/или VTCN1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1 и/или CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 или MK-34775), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба. (REGN2810). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ипилимумаба и тремелимумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению рамуцирумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению паклитакселом. Согласно

некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению 5-фторурацилом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению доцетакселом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению иринотеканом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению капецитабином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению трастузумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству, лучевой терапии или эндоскопической резекции слизистой оболочки по поводу рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству по поводу рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лучевой терапии по поводу рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался эндоскопической резекции слизистой оболочки по поводу рака пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления рак пищевода представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак пищевода представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[166] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака пищевода субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%,

о меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака пищевода у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

H. Рак предстательной железы

[167] Рак предстательной железы является наиболее распространенным внекожным злокачественным новообразованием у мужчин: только в 2017 году в США прогнозируется 161360 случаев заболевания и 26730 смертей. Способы лечения локализованного рака предстательной железы предусматривают хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию с андрогенной депривационной терапией или без нее. Хотя современные способы лечения, такие как лучевая терапия с модуляцией интенсивности, используются для доставки излучения с высокой точностью, определение положения и размера опухоли все еще является довольно сложной задачей. Другие вопросы при лечении пациента с лучевой терапией включают в себя выбор способа лучевой терапии (гипо- или стандартное фракционирование), а также использование и продолжительность андрогенной депривационной терапии. Требуется более эффективные способы лечения, особенно для пациентов с распространенным и метастатическим раком предстательной железы.

[168] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака предстательной железы с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела с лекарственным средством предназначены для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта. Согласно одному аспекту конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался лечению от рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал системную терапию рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил не более чем 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно

некоторым вариантам осуществления субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 2 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получил 3 курса предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта были метастазы в кости. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы метастазировал в кость. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора СУР17 и антиандрогена. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал терапию по депривации андрогенов. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения субъект ранее подвергался лечению агонистом гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, выбран из группы, состоящей из лейпролида, гозерелина, трипторелина и гистрелина. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой лейпролид. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой гозерелин. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой трипторелин. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой гистрелин. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению антагонистом гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, представляет собой дегареликс. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению ингибитором СУР17. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор СУР17 представляет собой абиратерон. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению антиандрогеном. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген выбран из группы, состоящей из флутамида, бикалутамида,

нилутамида, энзалутамида и апалутамида. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген представляет собой флутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген представляет собой бикалутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген представляет собой нилутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген представляет собой энзалутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления антиандроген представляет собой апалутамид. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению доцетакселом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению преднизоном. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лечению кабазитакселом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству или лучевой терапии по поводу рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался хирургическому вмешательству по поводу рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался лучевой терапии рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой рак на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой рак 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал стандартную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[169] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака предстательной железы от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере

2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака предстательной железы у субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

Пути введения

[170] Конъюгат антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент, описанный в настоящем документе, можно вводить любым подходящим путем и способом. Подходящие пути введения конъюгата антитела с лекарственным средством по настоящему изобретению хорошо известны в настоящей области техники и могут быть выбраны специалистом в настоящей области техники. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела с лекарственным средством вводят парентерально. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает в себя эпидермальные, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, интракапсульные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, внутрисухожильные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные, внутричерепные, внутригрудные, эпидуральные и внутригрудные инъекции и инфузии. Согласно некоторым вариантам осуществления способ введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления способ введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инфузию.

J. Дозирование и частота приема

[171] Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъекта с колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы, раком головы и шеи, раком мочевого пузыря, раком эндометрия,

раком пищевода или раком предстательной железы, как описано в настоящем документе, с конкретной дозой описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, причем субъекту вводят описанный в настоящем документе конъюгат антитела с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент с определенной частотой.

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

[173] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, приблизительно раз в 2 недели, приблизительно раз в 3 недели или приблизительно раз в 4 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством или его

некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,9 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится приблизительно раз в 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг и вводится приблизительно раз в 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится каждые 3 недели, и конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, а конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин, и доза снижается до 1,3 мг/кг, если происходит одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, а конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин, и доза снижается до 0,9 мг/кг, если происходит одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой тела более чем 100 кг вводимая доза конъюгата антитела к TF с лекарственным средством представляет собой количество, которое можно было бы ввести, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой тела более чем 100 кг вводимая доза конъюгата антитела к TF с лекарственным средством составляет 200 мг.

[174] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в фиксированной дозе в диапазоне от около 50 мг до около 200 мг, например, в виде фиксированной дозы около 50 мг или

фиксированной дозы около 60 мг, или фиксированной дозы около 70 мг, или фиксированной дозы около 80 мг, или фиксированной дозы около 90 мг, или фиксированной дозы около 100 мг, или фиксированной дозы около 110 мг, или фиксированной дозы около 120 мг, или фиксированной дозы около 130 мг, или фиксированной дозы около 140 мг, или фиксированной дозы около 150 мг, или фиксированной дозы около 160 мг, или фиксированной дозы около 170 мг, или фиксированной дозы около 180 мг, или фиксированной дозы около 190 мг, или фиксированной дозы около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту приблизительно раз в 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту приблизительно раз в 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

[175] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в фиксированной дозе в диапазоне от 50 мг до 200 мг, например, фиксированной дозе 50 мг или фиксированной дозе 60 мг, или фиксированной дозе 70 мг, или фиксированной дозе 80 мг, или фиксированной дозе 90 мг, или фиксированной дозе 100 мг, или фиксированной дозе 110 мг, или фиксированной дозе 120 мг, или фиксированной дозе 130 мг, или фиксированной дозе 140 мг, или фиксированной дозе 150 мг, или фиксированной дозе 160 мг, или фиксированной дозе 170 мг, или фиксированной дозе 180 мг, или фиксированной дозе 190 мг, или фиксированной дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту приблизительно раз в 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту приблизительно раз в 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза

вводится субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза вводится субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

[176] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или применения, или продукта для применения, описанный в настоящем документе, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающий фрагмент вводят последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «одновременное» означает, что конъюгат антитела к TF с лекарственным средством и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела к TF с лекарственным средством и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 6 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели.

К. Результат лечения

[177] Согласно одному аспекту способ лечения колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как, например, тизотумаб-ведотин, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитела с лекарственным средством по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, возникшей в результате рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы), частоту объективного ответа, продолжительность ответа, время ответа, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость или любую их комбинацию. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер возникшей в результате рака опухоли. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уменьшение размера опухоли. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой стабильное заболевание. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой полный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частоту объективного ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой продолжительность ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой время до ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой выживаемость без прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой общую выживаемость. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой регресс рака. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой снижение уровня специфического антигена предстательной железы.

[178] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение

описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, например, тизотумабом-ведотином, может включать в себя следующие критерии (критерий RECIST 1.1):

	Категория	Критерии
На основе целевых поражений	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 наибольшего диаметра (LD) целевых поражений, принимая в качестве эталона исходную сумму LD.
	Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного сжатия, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая за эталон наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	≥ 20% (и ≥ 5 мм) увеличение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных во время испытания или появления одного или более новых поражений.
На основе нецелевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня онкомаркера. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (короткая ось <10 мм).
	SD	Сохранение одного или более нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.
	PD	Появление одного или более новых поражений и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[179] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, эффективность лечения описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивается с помощью измерения частоты объективного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа представляет собой долю пациентов, у которых размер опухоли уменьшился на заранее определенную величину и в течение минимального периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа основана на RECIST v1.1. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около

меньшей мере 99%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет 100%.

[180] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивается путем измерения размера опухоли, возникшей в результате рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака, уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера возникшей в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела к TF с лекарственным средством. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 10-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 30-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 40-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 50-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 85%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 90%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 95%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 98%. Согласно одному

варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 99%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80% относительно размера возникшей в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела к TF с лекарственным средством. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 10-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 30-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 40-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 50-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 60-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 80%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 85%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 90%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 95%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере на 99%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается на 100%. Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли измеряют с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ). Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли измеряют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Согласно одному варианту осуществления размер возникшей в результате рака опухоли измеряют ультразвуком. Согласно некоторым вариантам

осуществления размер возникшей в результате колоректального рака опухоли измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Смотрите Goh et al., 2014, Br. J. Radiol. 87(1034):20130811. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате немелкоклеточного рака легкого, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Aydin et al., 2013, Diagn. Interv. Radiol. 19(4):271-8. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака поджелудочной железы, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвука или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Wolfgang et al., 2013, CA Cancer J. Clin. 63(5)318-348. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака головы и шеи, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвука или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Nooij et al., 2018, Curr. Radiol. Rep. 6(1):2. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака мочевого пузыря, измеряют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Vlachostergios et al., 2018, Bladder Cancer 4(3):247-259. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака эндометрия, измеряют с помощью ультразвука, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Смотрите Nyen et al., 2018, Int. J. Mol. Sci. 19(8):2348. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака пищевода, измеряют с помощью ультразвука, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Park and Kim, 2018, Ann. Transl. Med. 6(4):82. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, возникшей в результате рака предстательной железы, измеряют с помощью ультразвука, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Das et al., 2018, Indian J. Urol., 34(3):172-179.

[181] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение описанным в настоящем документе конъюгатом антитела с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, способствует регрессу опухоли, возникшей в результате рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы).

возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 20-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 30-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 40-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 50-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 60-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 70-80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 80%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 85%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 90%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 95%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует по меньшей мере на 99%. Согласно одному варианту осуществления возникшая в результате рака опухоль регрессирует на 100%. Согласно одному варианту осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно одному варианту осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ). Согласно одному варианту осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Согласно одному варианту осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью ультразвука. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате колоректального рака, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Смотрите Goh et al., 2014, Br. J. Radiol. 87(1034):20130811. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате немелкоклеточного рака легкого, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Aydin et al., 2013, Diagn. Interv. Radiol. 19(4):271-8. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака поджелудочной железы, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвука или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Смотрите Wolfgang et al., 2013, *CA Cancer J. Clin.* 63(5):318-348. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака головы и шеи, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвука или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Nooij et al., 2018, *Curr. Radiol. Rep.* 6(1):2. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака мочевого пузыря, измеряют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Vlachostergios et al., 2018, *Bladder Cancer* 4(3):247-259. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака эндометрия, измеряют с помощью ультразвука, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Смотрите Nyen et al., 2018, *Int. J. Mol. Sci.* 19(8):2348. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака пищевода, измеряют с помощью ультразвука, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Park and Kim, 2018, *Ann. Transl. Med.* 6(4):82. Согласно некоторым вариантам осуществления регресс опухоли, возникшей в результате рака предстательной железы, измеряют с помощью ультразвука, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Смотрите Das et al., 2018, *Indian J. Urol.*, 34(3):172-179.

[182] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивают путем измерения времени выживания без прогрессирования заболевания после введения конъюгата антитела к TF с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела к TF с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект

лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством.

[183] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивается путем измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца,

по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере 6 месяцев после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере один год после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере два года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере три года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством.

[184] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивается путем измерения продолжительности ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством после введения конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере

вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством составляет по меньшей мере три года после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством составляет по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством составляет по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

[185] Согласно одному варианту осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение рака предстательной железы описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к ТФ и лекарственным средством или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как, например, тизотумаб-ведотин, оценивают путем измерения содержания простатического специфического антигена (PSA) в образце крови субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание PSA оценивают на основании Руководства рабочей группы по клиническим исследованиям рака предстательной железы (PCWG2). Смотрите Scher et al., 2008, J. Clin. Oncol. 26(7):1148-59. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается снижение уровня PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно содержания PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством.

L. Нежелательные явления

[186] Согласно одному аспекту способ лечения рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы) с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как, например, тизотумаб-ведотин, приводят к развитию у субъекта одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести нежелательного

явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, которые развиваются у субъекта, представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию, общее ухудшение физического здоровья или любое их сочетание. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательные явления 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательные явления 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательные явления 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательные явления 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезные нежелательные явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные

капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъекту вводят лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, язвы конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой патчи для охлаждения глаз (например, маска для глаз THERA PEARL или аналогичные). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой повторяющуюся реакцию, связанную с инфузией, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным терапевтическим средством является поддержка фактора роста (G-CSF).

[187] Согласно одному аспекту субъект, получавший лечение описанными в настоящем документе конъюгатами антитела к TF с лекарственным средством или их антигенсвязывающими фрагментами, такими как, например, тизотумаб-ведотин, подвергается риску развития одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения развития нежелательного явления или для уменьшения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, риску развития которых подвержен субъект, представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию, общее ухудшение физического здоровья или любое их сочетание. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более

нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъекту вводят лечение дополнительным терапевтическим средством для предотвращения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, язвы конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой патчи для охлаждения глаз (например, маска для глаз THERA PEARL или аналогичные). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой повторяющуюся реакцию, связанную с инфузией, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой

антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным терапевтическим средством является поддержка фактора роста (G-CSF).

IV. КОМПОЗИЦИИ

[188] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции и терапевтические составы), содержащие любой из описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, таких как, например, тизотумаб-ведотин.

[189] Терапевтические составы готовят для хранения путем смешивания активного ингредиента, характеризующегося желаемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

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

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

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

[193] Для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции могут присутствовать средства, повышающие тоничность, иногда называемые «стабилизаторами». При использовании с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым уменьшая возможность межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий. Средства, улучшающие тоничность, могут присутствовать в любом количестве от около 0,1% до около 25% по массе или от около 1% до около 5% по массе, с учетом относительных количеств других ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления тонизирующие средства включают в себя многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[194] Дополнительные вспомогательные вещества включают в себя средства, которые могут служить в качестве одного или более из следующих: (1) наполнители, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) средства, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. К таким вспомогательным веществам относятся: многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); такие аминокислоты, как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т.д.; такие органические сахара или сахарные спирты, как сахароза, лактоза, лактитол, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибитол, миоинизитоза, миоинизитол, галактоза, галактитол, глицерин, циклитолы (например, инозитол), полиэтиленгликоль; такие серосодержащие восстановители, как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; такие белки с низкой молекулярной массой, как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; такие гидрофильные полимеры, как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); такие трисахариды, как рафиноза; и такие полисахариды, как декстрин или декстран.

[195] Могут присутствовать неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие средства»), чтобы способствовать солюбилизации терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от агрегации, вызванной возбуждением, что также позволяет подвергать состав воздействию напряжению поверхностного сдвига без денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от

около 0,05 мг/мл до около 1,0 мг/мл или от около 0,07 мг/мл до около 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от около 0,001% до около 0,1% мас./об., от около 0,01% до около 0,1% мас./об. или от около 0,01% до около 0,025% мас./об.

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

[197] Составы, содержащие описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF, для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе, описаны в WO2015/075201. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, гистидин, сахарозу и D-маннитол, причем состав характеризуется рН около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством в концентрации около 10 мг/мл, гистидин в концентрации около 30 мМ, сахарозу в концентрации около 88 мМ, D-маннит в концентрации около 165 мМ, причем композиция характеризуется рН около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации 30 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннитол в концентрации 165 мМ, причем композиция характеризуется рН 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб-ведотин в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации 30 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннитол в концентрации 165 мМ, причем состав характеризуется рН 6,0.

[198] Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, состав, содержащий описанный в настоящем документе конъюгат антитела к

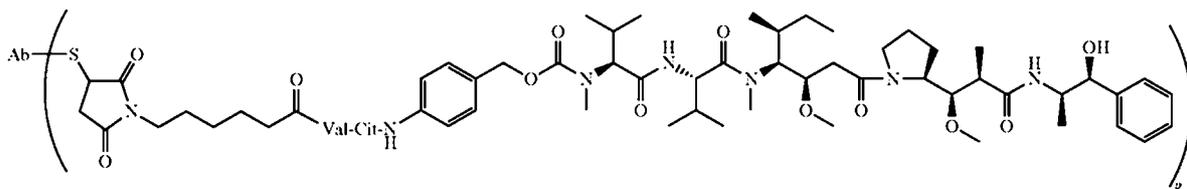
TF, не содержит поверхностно-активного вещества (т.е. свободен от поверхностно-активного вещества).

[199] Чтобы составы можно было применять для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны. Терапевтические композиции в настоящем документе, как правило, помещаются в контейнер, имеющий порт для стерильного доступа, например, мешок с раствором для внутривенного введения или флакон, имеющий пробку, которую можно проткнуть иглой для подкожных инъекций.

[200] Путь введения соответствует известным и принятым способам, таким как однократный или многократный болюс или инфузия в течение длительного периода времени подходящим способом, например, инъекция или инфузия подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, внутриартериальным, внутриочаговым или внутрисуставным путем, местное введение, ингаляция или с помощью средств замедленного или пролонгированного высвобождения.

[201] Состав, описанный в настоящем документе, может также содержать более одного активного соединения, если это необходимо для конкретного подлежащего лечению показания, предпочтительно соединения с дополнительными активностями, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Альтернативно или дополнительно композиция может содержать цитотоксическое средство, цитокин или средство, ингибирующее рост. Такие молекулы соответственно присутствуют в комбинации в количествах, эффективных для предполагаемой цели.

[202] В настоящем изобретении предусмотрены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитела к TF с лекарственным средством или их антигенсвязывающих фрагментов, как описано в настоящем документе, для применения в способе лечения колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе предусмотрены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, причем конъюгаты антитела с лекарственным средством содержат линкер, присоединенный к MMAE, причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[203] где p обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, например тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления p обозначает число от 3 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления среднее значение p в композиции составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, где p изменяется от 1 до 8 для каждого конъюгата антитела с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой гомогенную популяцию конъюгатов антитела с лекарственным средством, причем каждый конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется одинаковым значением для p .

[204] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела к TF с лекарственным средством, как описано в настоящем документе, такой как, например, тизотумаб-ведотин, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение представляет собой одновременное или последовательное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF с лекарственным средством вводят одновременно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «одновременное» означает, что конъюгат антитела к TF с лекарственным средством и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «одновременное» означает, что конъюгат антитела к TF с лекарственным средством и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем один час, например, с интервалом менее чем 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или менее чем

5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством вводят последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 6 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели.

[205] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством, такой как, например, тизотумаб-ведотин, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение представляет собой одновременное или последовательное. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством вводят одновременно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «одновременное» означает, что конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством и одно или более терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем около 10 минут или с интервалом менее чем около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления

термин «одновременный» означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и одно или более терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем один час, например, с интервалом менее чем 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или с интервалом менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством вводят последовательно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством и одно или более терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 6 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством вводят перед одним или более терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят до конъюгата антитела к ТФ с лекарственным средством.

V. ИЗДЕЛИЯ И НАБОРЫ

[206] Согласно другому аспекту предусмотрено изделие или набор, который содержит описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ с лекарственным средством,

такой как, например, тизотумаб-ведотин. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством в способах по настоящему изобретению. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством в способах лечения рака (например, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или рака предстательной железы) у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества конъюгата антитела к ТГ с лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе колоректальный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе немелкоклеточный рак легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак поджелудочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак головы и шеи. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак эндометрия. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак пищевода. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой описанный в настоящем документе рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека.

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

[208] Изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или листок-вкладыш, который находится на контейнере или связан с ним, может указывать направления для восстановления и/или применения состава. Этикетка или листок-вкладыш могут дополнительно указывать, что состав применим или предназначен для подкожного, внутривенного (например, внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода или

рака предстательной железы, как описано в настоящем документе у субъекта. Контейнер, содержащий композицию, может представлять собой флакон одноразового или многократного использования, что позволяет многократно вводить восстановленный состав. Изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Изделие или набор могут дополнительно содержать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включая в себя другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению.

[209] Изделие или набор по настоящему изобретению, необязательно, дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством представляет собой первое лекарственное средство, и это изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или вкладыше в упаковку указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления этикетка или вкладыш в упаковку указывает, что первое лекарственное средство следует вводить до введения второго лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления этикетка или вкладыш в упаковку указывает, что второе лекарственное средство следует вводить перед первым лекарственным средством.

[210] Изделие или набор по настоящему изобретению, необязательно, дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем второе лекарственное средство предназначено для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений, причем конъюгат антитела к TF с лекарственным средством представляет собой первое лекарственное средство, и изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше в упаковку для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или вкладыше в упаковку указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления этикетка или вкладыш в упаковку указывает, что первое лекарственное средство следует вводить до введения второго лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления этикетка или вкладыш в упаковку указывает, что второе лекарственное средство следует вводить перед первым лекарственным средством.

[211] Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к ТГ с лекарственным средством присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Когда фармацевтический состав вводится путем инъекции, может быть, например, предоставлена ампула стерильной воды для инъекций или физиологического раствора, необязательно как часть набора, так что ингредиенты могут быть смешаны перед введением. Такие наборы могут дополнительно содержать, если желательно, один или более различных традиционных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно для специалистов в настоящей области техники. Печатные инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток, с указанием количества компонентов для введения, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

VI. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[212] Среди представленных в настоящем документе вариантов осуществления имеются:

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (ТФ), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе в диапазоне от около 1,5 мг/кг до около 2,1 мг/кг, и причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы.
2. Способ по варианту осуществления 1, при котором доза составляет около 2,0 мг/кг.
3. Способ по варианту осуществления 1, при котором доза составляет 2,0 мг/кг.
4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.
5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.
7. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и у него наблюдается рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.
8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.
9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой колоректальный рак.
10. Способ по варианту осуществления 9, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
11. Способ по варианту осуществления 10, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
12. Способ по любому из вариантов осуществления 9-11, при котором колоректальный рак является неоперабельным.
13. Способ по любому из вариантов осуществления 9-12, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба.
14. Способ по любому из вариантов осуществления 9-13, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки.
15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
16. Способ по варианту осуществления 15, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному.
17. Способ по варианту осуществления 15 или варианту осуществления 16, при котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется преобладающей плоскоклеточной гистологией.

18. Способ по варианту осуществления 17, при котором более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуется плоскоклеточной гистологией.
19. Способ по варианту осуществления 15, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному.
20. Способ по любому из вариантов осуществления 15-19, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
21. Способ по варианту осуществления 20, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.
22. Способ по любому из вариантов осуществления 15-21, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
23. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.
24. Способ по варианту осуществления 23, при котором рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы.
25. Способ по варианту осуществления 23 или варианту осуществления 24, при котором рак поджелудочной железы характеризуется преобладающей гистологией аденокарциномы.
26. Способ по варианту осуществления 25, при котором более чем 85% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы.
27. Способ по любому из вариантов осуществления 23-26, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
28. Способ по варианту осуществления 27, при котором субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии.
29. Способ по любому из вариантов осуществления 23-28, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила.
30. Способ по любому из вариантов осуществления 23-29, при котором рак поджелудочной железы является нерезектабельным.
31. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак головы и шеи.
32. Способ по варианту осуществления 31, при котором рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.

33. Способ по варианту осуществления 31 или варианту осуществления 32, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
34. Способ по варианту осуществления 33, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.
35. Способ по любому из вариантов осуществления 31-34, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
36. Способ по любому из вариантов осуществления 31-35, при котором субъект ранее получал терапию против рецептора эпителиального фактора роста.
37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.
38. Способ по варианту осуществления 37, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
39. Способ по варианту осуществления 38, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
40. Способ по любому из вариантов осуществления 37-39, при котором субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины.
41. Способ по любому из вариантов осуществления 37-40, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака мочевого пузыря.
42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак эндометрия.
43. Способ по варианту осуществления 42, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
44. Способ по варианту осуществления 43, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
45. Способ по любому из вариантов осуществления 42-44, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольной точки.
46. Способ по любому из вариантов осуществления 42-45, при котором субъект ранее подвергался лечению доксорубицином.
47. Способ по любому из вариантов осуществления 42-46, при котором субъект ранее подвергался лечению паклитакселом.

48. Способ по любому из вариантов осуществления 42-47, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака эндометрия.
49. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак пищевода.
50. Способ по варианту осуществления 49, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
51. Способ по варианту осуществления 50, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
52. Способ по любому из вариантов осуществления 49-51, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
53. Способ по любому из вариантов осуществления 49-52, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба.
54. Способ по любому из вариантов осуществления 49-53, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство, лучевую терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки по поводу рака пищевода.
55. Способ по любому из вариантов осуществления 1-8, при котором рак представляет собой рак предстательной железы.
56. Способ по варианту осуществления 55, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
57. Способ по варианту осуществления 56, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
58. Способ по любому из вариантов осуществления 55-57, при котором рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.
59. Способ по любому из вариантов осуществления 55-58, при котором у субъекта возникли метастазы в кости.
60. Способ по любому из вариантов осуществления 55-59, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора CYP17 и антиандрогена.

61. Способ по любому из вариантов осуществления 55-60, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела.

62. Способ по любому из вариантов осуществления 55-61, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака предстательной железы.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 1-62, при котором рак представляет собой рак на поздней стадии.

64. Способ по варианту осуществления 63, при котором рак на поздней стадии представляет собой рак стадии 3 или 4.

65. Способ по варианту осуществления 63 или 64, при котором рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 1-65, при котором рак представляет собой рецидивирующий рак.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 1-66, при котором субъект ранее получал лечение со стандартной терапевтической терапией по поводу рака, и предыдущее лечение было неэффективным.

68. Способ по любому из вариантов осуществления 1-67, при котором монометилауристин представляет собой монометилауристин E (ММАЕ).

69. Способ по любому из вариантов осуществления 1-68, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 1-69, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

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

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

71. Способ по любому из вариантов осуществления 1-70, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 1-71, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

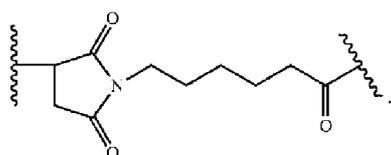
73. Способ по любому из вариантов осуществления 1-72, при котором антитело к TF в конъюгате антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

74. Способ по любому из вариантов осуществления 1-73, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

75. Способ по варианту осуществления 74, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

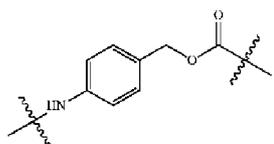
76. Способ по варианту осуществления 75, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



77. Способ по любому из вариантов осуществления 74-76, при котором линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного путем частичного

выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и содержания простатического специфического антигена (PSA).

85. Способ по любому из вариантов осуществления 55-62, при котором субъект демонстрирует снижение содержания PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно содержания PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством.

86. Способ по любому из вариантов осуществления 1-85, при котором размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера возникшей в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

87. Способ по любому из вариантов осуществления 1-86, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 1-87, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или

по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

89. Способ по любому из вариантов осуществления 1-88, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

90. Способ по любому из вариантов осуществления 1-89, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 1-90, при котором субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

92. Способ по любому из вариантов осуществления 1-90, при котором субъект находится в группе риска развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

93. Способ по варианту осуществления 91 или варианту осуществления 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию, или ухудшение общего физического здоровья.
94. Способ по варианту осуществления 91 или варианту осуществления 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3-й степени или выше.
95. Способ по варианту осуществления 91 или варианту осуществления 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезные нежелательные явления.
96. Способ по варианту осуществления 91 или варианту осуществления 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.
97. Способ по любому из вариантов осуществления 1-96, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в виде монотерапии.
98. Способ по любому из вариантов осуществления 1-97, при котором субъект представляет собой человека.
99. Способ по любому из вариантов осуществления 1-98, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтически приемлемый носитель.
100. Набор, содержащий:
- (a) дозу в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и
 - (b) инструкции по применению конъюгата антитела с лекарственным средством в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 1-99.
101. Конъюгат антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, для применения при лечении рака у субъекта, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, причем конъюгат антитела с лекарственным средством

вводят субъекту в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, и причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы.

102. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 101, причем доза составляет около 2,0 мг/кг.

103. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 101, причем доза составляет 2,0 мг/кг.

104. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-103, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

105. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-104, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

106. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-105, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

107. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-105, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и у него наблюдается рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

108. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-105, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

109. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой колоректальный рак.

110. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 109, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

111. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 110, причем субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

112. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 109-111, причем колоректальный рак является неоперабельным.

113. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 109-112, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба.

114. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 109-113, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки.

115. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

116. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 115, причем немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному.

117. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 115 или варианту осуществления 116, причем немелкоклеточный рак легкого характеризуется преобладающей плоскоклеточной гистологией.

118. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 117, причем более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией.

119. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 115, причем немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному.

120. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 115-119, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

121. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 120, причем субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.

122. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 115-121, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.

123. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак поджелудочной железы.

124. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 123, причем рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы.

125. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 123 или варианту осуществления 124, причем рак поджелудочной железы характеризуется преобладающей гистологией аденокарциномы.

126. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 125, причем более чем 85% клеток рака поджелудочной железы характеризуются гистологией аденокарциномы.

127. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 123-126, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

128. Способ по варианту осуществления 127, при котором субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии.

129. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 123-128, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила.

130. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 123-129, причем рак поджелудочной железы является неоперабельным.

131. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак головы и шеи.

132. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 131, причем рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.

133. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132, причем субъект получал

предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

134. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 133, причем субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.

135. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 131-134, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.

136. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 131-135, причем субъект ранее подвергался лечению терапией против рецептора эпителиального фактора роста.

137. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак мочевого пузыря.

138. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 137, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

139. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 138, причем субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

140. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 137-139, причем субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины.

141. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 137-140, причем субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака мочевого пузыря.

142. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак эндометрия.

143. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 142, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

144. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 143, причем субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

145. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 142-144, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольных точек.
146. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 142-145, причем субъект ранее подвергался лечению доксорубицином.
147. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 142-146, причем субъект ранее подвергался лечению паклитакселом.
148. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 142-147, причем субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака эндометрия.
149. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак пищевода.
150. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 149, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
151. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 150, причем субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
152. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 149-151, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
153. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 149-152, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба.
154. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 149-153, причем субъект ранее перенес хирургическое вмешательство, лучевую терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки по поводу рака пищевода.

155. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-108, причем рак представляет собой рак предстательной железы.

156. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 155, причем субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

157. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 156, причем субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

158. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-157, причем рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

159. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-158, причем у субъекта наблюдались метастазы в кости.

160. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-159, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора СУР17 и антиандрогена.

161. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-160, причем субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела.

162. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-161, причем субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака предстательной железы.

163. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-162, причем рак представляет собой рак на поздней стадии.

164. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 163, причем рак на поздней стадии представляет собой рак стадии 3 или 4.

165. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по вариантам осуществления 163 или 164, причем рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак.

166. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-165, причем рак представляет собой рецидивирующий рак.

167. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-166, причем субъект получал предварительное лечение со стандартной терапией для лечения рака и потерпел неудачу в предыдущем лечении.

168. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-167, причем монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).

169. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-168, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

170. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-169, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит:

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

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

171. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-170, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

172. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-171, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область

тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID. NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

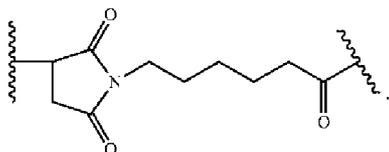
173. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-172, причем антитело к ТФ в конъюгате антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

174. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-173, причем конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

175. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 174, причем линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

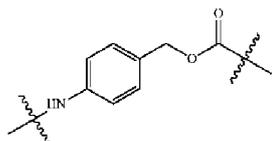
176. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 175, причем расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



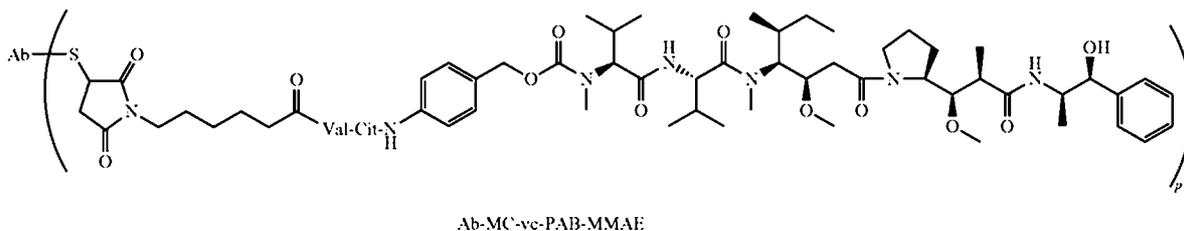
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



177. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из пп. 174-176, причем линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ, полученного частичным восстановлением или полным восстановлением антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

178. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 177, причем линкер присоединен к монометилауристатину Е (ММАЕ), причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



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

179. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 178, причем среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

180. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-179, причем конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

181. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-180, причем путь введения конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

182. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-181, причем по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют TF.

183. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-182, причем один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством по сравнению с исходным уровнем.

184. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 183, причем один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера вызванной раком опухоли, частоты объективного ответа,

продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и содержания простатического специфического антигена (PSA).

185. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 155-162, причем субъект демонстрирует снижение содержания PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60% по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно содержания PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством.

186. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-185, причем размер опухоли, возникшей в результате рака, уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера опухоли, возникшей в результате рака, до введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

187. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-186, причем частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

188. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-187, причем субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по

меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

189. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-188, причем субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

190. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-189, причем продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

191. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-190, причем субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

192. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-190, причем субъект находится в группе риска развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное

терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

193. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 191 или по варианту осуществления 192, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

194. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 191 или варианту осуществления 192, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

195. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 191 или варианту осуществления 192, причем одно или более нежелательных явлений являются серьезными нежелательными явлениями.

196. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по варианту осуществления 191 или варианту осуществления 192, причем одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

197. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-196, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в виде монотерапии.

198. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-197, причем субъект представляет собой человека.

199. Конъюгат антитела с лекарственным средством для применения по любому из вариантов осуществления 101-198, причем конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтически приемлемый носитель.

200. Применение конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, и причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, немелкоклеточного рака

легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы.

201. Применение по варианту осуществления 200, при котором доза составляет около 2,0 мг/кг.

202. Применение по варианту осуществления 200, при котором доза составляет 2,0 мг/кг.

203. Применение по любому из вариантов осуществления 200-202, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

204. Применение по любому из вариантов осуществления 200-203, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

205. Применение по любому из вариантов осуществления 200-204, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

206. Применение по любому из вариантов осуществления 200-204, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и у него случился рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

207. Применение по любому из вариантов осуществления 200-204, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

208. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой колоректальный рак.

209. Применение по варианту осуществления 208, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

210. Применение по варианту осуществления 209, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

211. Применение по любому из вариантов осуществления 208-210, при котором колоректальный рак является неоперабельным.

212. Применение по любому из вариантов осуществления 208-211, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба.

213. Применение по любому из вариантов осуществления 208-212, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки.
214. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
215. Применение по варианту осуществления 214, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному.
216. Применение по варианту осуществления 214 или варианту осуществления 215, при котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется преимущественной плоскоклеточной гистологией.
217. Применение по варианту осуществления 216, при котором более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией.
218. Применение по варианту осуществления 214, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному.
219. Применение по любому из вариантов осуществления 214-218, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
220. Применение по варианту осуществления 219, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.
221. Применение по любому из вариантов осуществления 214-220, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
222. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.
223. Применение по варианту осуществления 222, при котором рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы.
224. Применение по варианту осуществления 222 или варианту осуществления 223, при котором рак поджелудочной железы характеризуется преобладающей гистологией аденокарциномы.
225. Применение по варианту осуществления 224, при котором более чем 85% рака поджелудочной железы характеризуется гистологией аденокарциномы.
226. Применение по любому из вариантов осуществления 222-225, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

227. Применение по варианту осуществления 226, при котором субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии.
228. Применение по любому из вариантов осуществления 222-227, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила.
229. Применение по любому из вариантов осуществления 222-228, при котором рак поджелудочной железы является неоперабельным.
230. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак головы и шеи.
231. Применение по варианту осуществления 230, при котором рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.
232. Применение по варианту осуществления 230 или варианту осуществления 231, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
233. Применение по варианту осуществления 232, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.
234. Применение по любому из вариантов осуществления 230-233, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
235. Применение по любому из вариантов осуществления 230-234, при котором субъект ранее получал терапию против рецептора эпителиального фактора роста.
236. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.
237. Применение по варианту осуществления 236, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
238. Применение по варианту осуществления 237, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
239. Применение по любому из вариантов осуществления 236-238, при котором субъект ранее подвергался лечению терапией на основе платины.
240. Применение по любому из вариантов осуществления 236-239, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака мочевого пузыря.
241. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак эндометрия.

242. Применение по варианту осуществления 241, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
243. Применение по варианту осуществления 242, при котором субъект получил 1, 2 или 3 цикла предшествующей системной терапии.
244. Применение по любому из вариантов осуществления 241-243, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольных точек.
245. Применение по любому из вариантов осуществления 241-244, при котором субъект ранее подвергался лечению доксорубицином.
246. Применение по любому из вариантов осуществления 241-245, при котором субъект ранее подвергался лечению паклитакселом.
247. Применение по любому из вариантов осуществления 241-246, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака эндометрия.
248. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак пищевода.
249. Применение по варианту осуществления 248, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
250. Применение по варианту осуществления 249, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
251. Применение по любому из вариантов осуществления 248-250, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
252. Применение по любому из вариантов осуществления 248-251, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба.
253. Применение по любому из вариантов осуществления 248-252, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство, лучевую терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки по поводу рака пищевода.
254. Применение по любому из вариантов осуществления 200-207, при котором рак представляет собой рак предстательной железы.

255. Применение по варианту осуществления 254, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
256. Применение по варианту осуществления 255, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
257. Применение по любому из вариантов осуществления 254-256, при котором рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.
258. Применение по любому из вариантов осуществления 254-257, при котором у субъекта возникли метастазы в кости.
259. Применение по любому из вариантов осуществления 254-258, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора CYP17 и антиандрогена.
260. Применение по любому из вариантов осуществления 254-259, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела.
261. Применение по любому из вариантов осуществления 254-260, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака предстательной железы.
262. Применение по любому из вариантов осуществления 200-261, при котором рак представляет собой рак на поздней стадии.
263. Применение по варианту осуществления 262, при котором рак на поздней стадии представляет собой рак стадии 3 или 4.
264. Применение по варианту осуществления 262 или 263, при котором рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак.
265. Применение по любому из вариантов осуществления 200-264, при котором рак представляет собой рецидивирующий рак.
266. Применение по любому из вариантов осуществления 200-265, при котором субъект ранее получал лечение со стандартной терапевтической терапией по поводу рака и потерпел неудачу в предыдущем лечении.
267. Применение по любому из вариантов осуществления 200-266, при котором монOMETИЛАУРИСТАТИН представляет собой монOMETИЛАУРИСТАТИН E (ММАЕ).

268. Применение по любому из вариантов осуществления 200-267, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

269. Применение по любому из вариантов осуществления 200-268, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

270. Применение по любому из вариантов осуществления 200-269, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

271. Применение по любому из вариантов осуществления 200-270, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

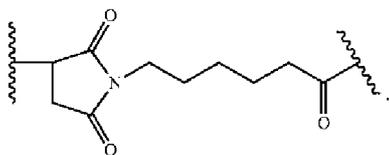
272. Применение по любому из вариантов осуществления 200-271, при котором антитело к TF в конъюгате антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

273. Применение по любому из вариантов осуществления 200-272, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

274. Применение по варианту осуществления 273, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

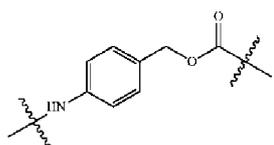
275. Применение по варианту осуществления 274, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



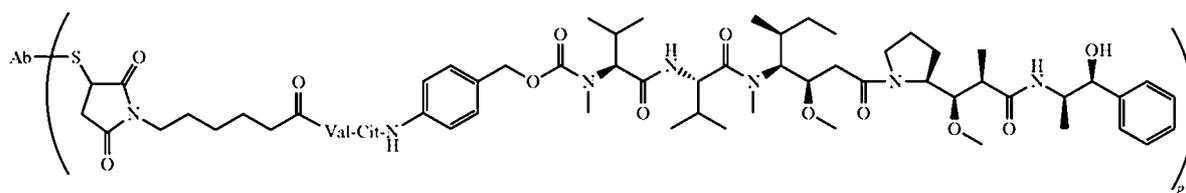
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



276. Применение по любому из вариантов осуществления 273-275, при котором линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

277. Применение по варианту осуществления 273, при котором линкер присоединен к монометилауристатину Е (ММАЕ), причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MS-vc-PAV-MMAE

где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к ТФ, а Ab означает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

278. Применение по варианту осуществления 277, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

279. Применение по любому из вариантов осуществления 200-278, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

280. Применение по любому из вариантов осуществления 200-279, при котором путь введения конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

281. Применение по любому из вариантов осуществления 200-280, при котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют TF.

282. Применение по любому из вариантов осуществления 200-281, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством по сравнению с исходным уровнем.

283. Применение по варианту осуществления 282, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера вызванной раком опухоли, скорости объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания, общей выживаемости и содержания простатического специфического антигена (PSA).

284. Применение по любому из вариантов осуществления 254-261, при котором субъект демонстрирует снижение содержания PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно уровня PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством.

285. Применение по любому из вариантов осуществления 200-284, при котором размер возникшей в результате рака опухоли уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера возникшей в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

286. Применение по любому из вариантов осуществления 200-285, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

287. Применение по любому из вариантов осуществления 200-286, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

288. Применение по любому из вариантов осуществления 200-287, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

289. Применение по любому из вариантов осуществления 200-288, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по

меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

290. Применение по любому из вариантов осуществления 200-289, при котором субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

291. Применение по любому из вариантов осуществления 200-290, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

292. Применение по варианту осуществления 290 или варианту осуществления 291, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или ухудшение общего физического здоровья.

293. Применение по варианту осуществления 290 или варианту осуществления 291, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

294. Применение по варианту осуществления 290 или варианту осуществления 291, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезные нежелательные явления.

295. Применение по варианту осуществления 290 или варианту осуществления 291, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

296. Применение по любому из вариантов осуществления 200-295, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в виде монотерапии.

297. Применение по любому из вариантов осуществления 200-296, при котором субъект представляет собой человека.

298. Применение по любому из вариантов осуществления 200-297, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции,

содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтически приемлемый носитель.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Фаза II исследования тизотумаб-ведотина у субъектов с местнораспространенным или метастатическим заболеванием в выбранных солидных опухолях.

[213] Тизотумаб-ведотин представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, содержащий нацеленный на TF человеческий моноклональный иммуноглобулин G1 (подтип κ), конъюгированный через расщепляемый протеазой валин-цитруллиновый линкер с лекарственным средством монометилауристатин E (ММАЕ), аналогом доластатина 10. Высокие дифференциальные уровни TF наблюдались на мембранах неопластических клеток, а также на опухоли-ассоциированном эндотелии при множественных раковых заболеваниях, включая в себя SCCHN, NSCLC, колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Тизотумаб-ведотин избирательно нацелен на TF для доставки клинически подтвержденной токсической нагрузки к опухолевым клеткам (фиг. 1). Смотрите Breij EC et al. *Cancer Res.* 2014;74(4):1214-1226 и Chu AJ. *Int J Inflamm.* 2011, 2011: Article ID 367284; doi: 10.4061/2011/367284. Доластатины и ауристатины относятся к классу химиотерапевтических препаратов, которые действуют как средства, разрушающие микротрубочки.

[214] Это исследование оценивает эффективность, безопасность и переносимость 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина у пациентов с неоперабельным, ранее леченным и местнораспространенным или метастатическим колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого с преобладающей плоскоклеточной гистологией (плоскоклеточный NSCLC), экзокринной аденокарциномой поджелудочной железы, плоскоклеточным раком головы и шеи (SCCHN), раком мочевого пузыря, раком эндометрия, раком пищевода или раком предстательной железы. Хотя для групп пациентов в этом исследовании доступны терапевтические варианты второй и третьей линии, частота ответа низкая (ORR 15% или ниже), а долгосрочное выживание оставляет желать лучшего. Пациенты с местнораспространенным или метастатическим колоректальным раком или раком поджелудочной железы, плоскоклеточным NSCLC, SCCHN, раком мочевого пузыря, раком эндометрия, раком пищевода или раком предстательной железы, заболевание которых прогрессировало после первого и последующих курсов лечения, имеют

значительную неудовлетворенную медицинскую потребность в способах лечения, которые могут значительно улучшить их прогноз.

Способы

[215] Это глобальное открытое многоцентровое исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости и активности тизотумаб-ведотина для лечения отдельных солидных опухолей. Подходящие пациенты характеризуются возрастом не менее чем 18 лет с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим раком. Пациенты включаются в одну из 8 когорт в зависимости от типа опухоли, включая в себя колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких только с плоскоклеточной гистологией (плоскоклеточный NSCLC), экзокринную аденокарциному поджелудочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN), рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода и рак предстательной железы.

[216] Всем подходящим пациентам тизотумаб-ведотин вводят в дозе 2,0 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии в день 1 каждого 21-дневного цикла (Q3W). Для пациентов с массой тела более чем 100 кг доза ограничивается 200 мг на инфузию. Индивидуальная доза может быть изменена в зависимости от нежелательных явлений, связанных с лечением. Ответ оценивают каждые 6 недель в течение первых 6 месяцев, каждые 12 недель в течение следующих 6 месяцев, а затем каждые 6 месяцев после этого. RECIST v1.1 используется исследователем для оценки ответов по первичным и вторичным конечным точкам, а также по прогрессированию. Объективные ответы подтверждаются повторным сканированием через 4-6 недель после первой документации ответа.

[217] Критерии включения и критерии исключения пациентов, включенных в клиническое исследование, показаны в таблице 1.

Таблица 1. Список критериев включения и исключения

Критерии включения	<p>1. Рецидивирующий, местнораспространенный или метастатический колоректальный рак, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный NSCLC, SCCHN, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода или рак предстательной железы, которые не прошли предыдущие линии системного лечения, как указано, и которые не подходят для стандартной терапии.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Колоректальный рак: <p>Пациенты с колоректальным раком должны испытать прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии</p>
---------------------------	---

неоперабельного метастатического заболевания. Выделенное увеличение карциноэмбрионального антигена (СЕА) не соответствует критериям включения в исследование. Пациенты должны получить предварительную терапию каждым из следующих средств, если они подходят: фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан и/или бевацизумаб. Пациенты с известными/ранее протестированными опухолями дикого типа RAS и/или известными/ранее протестированными опухолями MSI-H могли получать цетуксимаб или панитумумаб и СРI, если соответствовали критериям. Пациенты должны были получить не более чем 3 системные схемы лечения метастатических форм.

- NSCLC:

Пациенты с NSCLC должны характеризоваться преобладающей плоскоклеточной гистологией ($\geq 85\%$ клеток) и должны характеризоваться прогрессированием заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Пациенты должны получить предварительную терапию по схеме на основе платины и СРI, если они подходят для такой терапии. Пациенты должны были получить не более чем 2 системные схемы лечения при терапии местнораспространенных или метастатических форм.

- Экзокринная аденокарцинома поджелудочной железы:

Пациенты с экзокринной аденокарциномой поджелудочной железы должны характеризоваться преобладающей гистологией аденокарциномы ($\geq 85\%$ клеток) и должны характеризоваться прогрессированием заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Выделенное повышение СА 19-9 или СЕА не дает права на участие в исследовании. Пациенты должны получать предшествующую терапию по схеме на основе гемцитабина или 5-FU, если они подходят для такой терапии. Пациенты должны были получить не более 1 системного курса лечения при терапии неоперабельных или метастатических форм.

- SCCHN:

У пациентов с SCCHN должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии

рецидивирующего или метастатического заболевания. Пациенты не должны иметь опухолей, затрагивающих крупные кровеносные сосуды или прилегающие к ним, или иметь в анамнезе облучение крупных кровеносных сосудов в поле излучения. Пациенты должны получать предшествующую терапию по схеме на основе платины и/или СРI, если они подходят для такой терапии. Пациенты, подходящие для лечения анти-EGFR, должны пройти терапию анти-EGFR до включения в исследование. Пациенты должны были получить не более чем 2 системные схемы лечения рецидивирующих/метастатических форм.

- Рак мочевого пузыря:

У пациентов с раком мочевого пузыря должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Пациенты должны были получить не более чем 3 системные схемы лечения рецидивирующих/метастатических форм.

- Рак эндометрия:

У пациентов с раком эндометрия должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Пациенты должны были получить не более чем 3 системные схемы лечения рецидивирующих/метастатических форм.

- Рак пищевода:

У пациентов с раком пищевода должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Пациенты должны были получить не более чем 3 системные схемы лечения рецидивирующих/метастатических форм.

- Рак предстательной железы:

У пациентов с раком предстательной железы должно наблюдаться прогрессирование заболевания во время или после последней системной терапии местнораспространенного или метастатического заболевания. Пациенты должны были получить не более чем 3 системные схемы лечения рецидивирующих/метастатических форм.

	<p>2. Заболевание, которое можно измерить в соответствии с RECIST v1.1, по оценке исследователя.</p> <ul style="list-style-type: none">● Минимум одно неузловое поражение ≥ 10 мм в самом длинном диаметре из необлученной области. Если целевое поражение(я) находится только в пределах ранее облученной области, пациент может быть включен в исследование только в том случае, если было продемонстрировано прогрессирование поражения «в поле» и с одобрения медицинского наблюдателя спонсора.● Поражение лимфатических узлов ≥ 15 мм в самом коротком диаметре из необлученной области. <p>3. Возраст 18 лет и старше.</p> <p>4. Оценка статуса работы Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) от 0 до 1.</p> <p>5. Следующие исходные лабораторные данные:</p> <ul style="list-style-type: none">● абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500/мкл, определенное по меньшей мере через 2 недели после поддержки фактором роста, если применимо.● количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л, определенное по меньшей мере через 2 недели после переливания продуктов крови.● гемоглобин $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл) при оценке по меньшей мере через 2 недели после переливания продуктов крови и/или поддержки фактора роста.● билирубин в сыворотке $\leq 1,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) или прямой билирубин $\leq 2 \times$ ULN у пациентов с диагнозом синдром Жильбера.● расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² с использованием уравнения исследования «Модификация диеты при почечной болезни» (MDRD), если применимо.● аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN. (При наличии опухоли/метастазов в печени допускается $\leq 5 \times$ ULN). <p>6. Приемлемый статус коагуляции:</p> <ul style="list-style-type: none">● Международное нормализованное отношение (INR) $\leq 1,2$ без антикоагулянтной терапии.
--	---

- Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,25$ ULN.
 - Пациенты из когорт колоректального рака и рака поджелудочной железы, получающие антикоагулянтную терапию, должны получать постоянную дозу (без активного титрования) в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и должны иметь $INR \leq 2,5$ для соответствия критериям. Запрещается одновременный прием ацетилсалициловой кислоты с профилактической целью (ASA, например, аспирин) пациентам, получающим антикоагулянтную терапию. Пациентов с SCCN и NSCLC, получающих антикоагулянтную терапию, не следует включать.
7. Ожидаемая продолжительность жизни не менее чем 3 месяца.
8. Пациенты детородного возраста при следующих условиях:
- a. Должен быть отрицательный результат теста на беременность в сыворотке или моче (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентных единиц бета-хорионического гонадотропина человека [β -ХГЧ]) в течение 7 дней до первой дозы тизотумаба-ведотина. Пациенты с ложноположительными результатами и документально подтвержденным подтверждением того, что пациентка не беременна, имеют право на участие.
 - b. Необходимо дать согласие не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.
 - c. Необходимо дать согласие не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.
 - d. Если пациент ведет половую жизнь и это может привести к беременности, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.

	<p>9. Пациенты, которые могут быть отцами детей, при следующих условиях:</p> <p>a. Необходимо дать согласие на отказ от донорства спермы, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого лекарственного средства.</p> <p>b. Если пациент ведёт половую жизнь с человеком детородного возраста и это может привести к беременности, необходимо последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.</p> <p>c. Если пациент ведет половую жизнь с беременным или кормящим грудью человеком, необходимо последовательно использовать один из 2 вариантов контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.</p> <p>10. Возможность предоставить свежую ткань для анализа биомаркеров из недавно полученной коровой или эксцизионной биопсии опухолевого поражения. Если возможно, архивная ткань опухоли также запрашивается для дополнительного анализа биомаркеров.</p> <p>11. Пациент или его законный представитель должен предоставить письменное информированное согласие.</p>
<p>Критерии исключения</p>	<p>1. Пациенты с первичной нейроэндокринной или саркоматоидной гистологией.</p> <p>2. Гематологические: известные прошлые или текущие дефекты коагуляции, приводящие к повышенному риску кровотечения; диффузное альвеолярное кровоизлияние при васкулите; известный кровоточащий диатез; продолжающееся сильное кровотечение; травма с повышенным риском опасного для жизни кровотечения или тяжелая травма головы или внутричерепная операция в анамнезе в течение 8 недель после начала исследования.</p>

3. Сердечно-сосудистые: клинически значимое заболевание сердца, включая в себя нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда за 6 месяцев до обследования; любая застойная сердечная недостаточность (степень III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) в анамнезе; любое снижение фракции выброса сердца <45% в анамнезе.
4. Офтальмологические: активное заболевание глазной поверхности на исходном уровне. Глазное обследование должно быть подтверждено офтальмологом при скрининге. Пациенты с каким-либо предшествующим эпизодом рубцового конъюнктивита или синдромом Стивена Джонсона (по оценке исследователя) не подходят.
5. Другое злокачественное новообразование в анамнезе в течение 3 лет до первой дозы исследуемого лекарственного средства или любые доказательства остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного новообразования. Исключением являются злокачественные новообразования с незначительным риском метастазирования или смерти (например, 5-летняя общая выживаемость $\geq 90\%$), такие как адекватно леченная карцинома шейки матки *in situ*, немеланомная карцинома кожи, локализованный рак предстательной железы, протоковая карцинома *in situ* или рак матки I стадии.
6. Поражения, прилегающие или вовлекающие важные анатомические участки, включая в себя крупные кровеносные сосуды, средостение и лептоменингеальную болезнь.
7. Воспалительное заболевание кишечника, включая в себя болезнь Крона и язвенный колит.
8. Текущее острое или хроническое воспалительное заболевание кожи.
9. Неконтролируемая боль, связанная с опухолью.
10. Воспалительное заболевание легких, включая в себя астму средней и тяжелой степени и хроническую обструктивную болезнь легких, требующие хронической медикаментозной терапии.
11. Лекарственные средства или схемы лечения:
 - Пациентам с SCCHN или NSCLC терапевтические антикоагулянты не разрешены. Для пациентов с колоректальным раком или раком поджелудочной железы терапевтическая антикоагулянтная терапия

разрешена, ЕСЛИ пациент больше не подвергается активному титрованию для антикоагуляции. Для пероральной антикоагулянтной терапии пациенты с колоректальным и панкреатическим поражениями должны получать постоянные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

- Хроническое профилактическое лечение с помощью ASA (например, аспирин) в сочетании с другой антикоагулянтной терапией запрещено.
- Кумулятивная доза кортикостероидов ≥ 150 мг (преднизон или эквивалентные дозы кортикостероидов) в течение 2 недель после первого введения тизотумаба-ведотина запрещена.

12. Хирургическое вмешательство/процедуры: основная хирургическая процедура (определяется как хирургическое вмешательство, требующее стационарной госпитализации не менее чем 48 часов) в течение 4 недель или эксцизионная биопсия в течение 7 дней до первого введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты, у которых на период лечения запланировано серьезное хирургическое вмешательство, должны быть исключены из исследования.

13. Получили живую вакцину за 30 дней до первой дозы исследуемого лечения. Примеры живых вакцин включают в себя, помимо прочего, следующие: против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, желтой лихорадки, бешенства, *Bacillus Calmette – Guérin* и вакцины против брюшного тифа. Вакцины против сезонного гриппа для инъекций, как правило, представляют собой убитые вирусные вакцины и разрешены; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FLUMIST®) представляют собой живые аттенуированные вакцины и не допускаются.

14. Периферическая невропатия степень ≥ 2 .

15. Пациенты с клиническими симптомами или признаками желудочно-кишечной непроходимости, которым требуется первичная гидратация и/или питание.

16. Предварительная терапия:

- Любое предшествующее лечение лекарственными средствами, производными от ММАЕ.
- Лучевая терапия в течение 21 дня до первого введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты должны быть излечены от всех

	<p>токсических эффектов, связанных с радиацией. С момента последнего проведения химиолучевой терапии должно пройти не менее чем 42 дня.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Небольшие молекулы, химиотерапия, иммунотерапия, биопрепараты, экспериментальные средства или любая другая противоопухолевая терапия в течение 21 дня до первого введения исследуемого лекарственного средства. Если основное заболевание прогрессирует на лечении, пациенты могут записаться в программу в течение 21 дня после одобрения медицинского наблюдателя спонсора. Пациенты должны быть излечены от всех связанных с этим токсических эффектов. <p>17. Любая неконтролируемая вирусная, бактериальная или грибковая инфекция степени 3 или выше (согласно NCI CTCAE v5.0) в течение 2 недель до первой дозы тизотумаба-ведотина. Разрешена плановая антимикробная профилактика.</p> <p>18. Известная серопозитивность вируса иммунодефицита человека; известная инфекция гепатита В или С в анамнезе.</p> <p>19. Известные метастазы в мозг или активные метастазы в головной мозг в анамнезе. Пациенты с симптомами метастазов в головной мозг должны быть обследованы на это состояние до включения в исследование.</p> <p>20. Пациенты, которые кормят грудью, беременны или планируют забеременеть, с момента получения информированного согласия до 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства.</p> <p>21. Известная гиперчувствительность к любому вспомогательному веществу, содержащемуся в лекарственной форме тизотумаба-ведотина.</p> <p>22. Заболевания легких 3 степени и выше, не связанное с основным злокачественным новообразованием.</p> <p>23. Другое серьезное основное заболевание, которое, по мнению исследователя, может ухудшить способность пациента получать или переносить запланированное лечение и последующее наблюдение.</p>
--	---

[218] Лиофилизированные флаконы, содержащие 40 мг тизотумаба-ведотина, хранят в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Тизотумаб-ведотин восстанавливается в 4 мл воды, что приводит к восстановленному раствору, содержащему 10 мг/мл тизотумаба-ведотина. Восстановленный тизотумаб-ведотин разводят в инфузионном пакете объемом 0,9% NaCl на 100 мл в соответствии с дозой, рассчитанной для пациента, получающего 2,0

мг/кг тизотумаба-ведотина. Внутривенная инфузия завершается в течение 24 часов после восстановления флакона тизотумаба-ведотина. Для внутривенной инфузии используется встроенный фильтр 0,2 мкм. Вводится весь объем 100 мл из подготовленного инфузионного пакета. Мертвого объема не предусмотрено. Для пациентов, которые не переносят график дозирования, указанный в протоколе, допускается снижение дозы, чтобы позволить пациенту продолжить лечение тизотумабом-ведотином (таблица 2).

Таблица 2. Схема модификации дозы

Предыдущая доза тизотумаба-ведотина	Сниженная доза тизотумаба-ведотина
• 2,0 мг/кг (максимальная общая доза 200 мг)	• 1,3 мг/кг (максимальная доза 130 мг)
• 1,3 мг/кг (максимальная доза 130 мг)	• 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг)
• 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг)	• 0,9 мг/кг* (максимальная доза 90 мг)

* Если пациент уже лечится тизотумабом-ведотином 0,9 мг/кг, доза тизотумаба-ведотина в дальнейшем не снижается.

[219] Цели и конечные точки описаны в таблице 3. Частота подтвержденного объективного ответа (ORR) определяется как доля пациентов, у которых достигается подтвержденный полный или частичный ответ в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя. Вычисляется подтвержденная ORR каждой когорты и ее точный двусторонний 95% CI с использованием способа Клоппера-Пирсона.

[220] Подтвержденная и неподтвержденная ORR определяется как доля пациентов, у которых достигается CR или PR согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя. Сюда входят пациенты с подтвержденными ответами, а также те, чьи ответы не были подтверждены или еще не были оценены для подтверждения. DCR определяется как доля пациентов, которые достигают CR или PR согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя или соответствуют критериям SD хотя бы один раз после начала исследуемого лечения с минимальным интервалом в 12 недель. Подтвержденные и неподтвержденные ORR и DCR оцениваются для каждой когорты, а 95% CI рассчитываются с использованием способа Клоппера-Пирсона.

[221] DOR определяется как время от первого документального подтверждения объективного ответа (CR или PR, который впоследствии подтверждается) до первого документального подтверждения PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. TTR определяется как время от начала исследуемого лечения до первого документального подтверждения объективного ответа (CR или PR, который

впоследствии подтверждается). PFS определяется как время от начала исследуемого лечения до первого документального подтверждения PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. OS определяется как время от начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. В случае отсутствия смерти время выживания будет подвергаться цензуре на последнюю дату, когда известно, что пациент жив (т.е. дата последнего контакта). DOR, TTR, PFS и OS оценивают для каждой когорты с использованием методологии Каплана-Мейера, и рассчитывают медианы и связанные 95% CI. Графики Каплана-Мейера предоставляют по мере необходимости. Сводят данные по 3- и 6-месячной PFS, а также по 6- и 12-месячной выживаемости. Кроме того, суммируют TTR пациентов, которые достигли объективного ответа.

Таблица 3. Цели и конечные точки

Основная цель	Соответствующая основная конечная точка
<ul style="list-style-type: none"> ● Оценить противоопухолевую активность тизотумаба-ведотина. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Подтвержденная ORR, определенная исследователем по данным RECIST v1.1.
Вторичные цели	Соответствующие вторичные конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> ● Оценить безопасность и переносимость тизотумаба-ведотина. ● Оценить предварительную противоопухолевую активность тизотумаба-ведотина. ● Оценить стабильность и контроль над заболеванием. ● Оценить устойчивость ответа у пациентов, которые отвечают на тизотумаб-ведотин. ● Оценить время ответа. ● Оценить выживаемость без прогрессирования (PFS) пациентов, получавших тизотумаб-ведотин. ● Оценить выживаемость пациентов, получавших тизотумаб-ведотин. ● Оценить фармакокинетику тизотумаба-ведотина. ● Оценить иммуногенность тизотумаба-ведотина. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь АЕ. ● Определяемая исследователем подтвержденная и неподтвержденная ORR, измеренная с помощью RECIST v 1.1. ● Определяемая исследователем частота контроля заболевания (DCR), измеренная с помощью RECIST v1.1. ● Определяемая исследователем продолжительность ответа (DOR), измеренная с помощью RECIST v1.1. ● Определяемое исследователем время до ответа (TTR), измеренное с помощью RECIST v1.1. ● Определяемая исследователем PFS, измеренная с помощью RECIST v1.1. ● Общая выживаемость (OS) ● Выбранные параметры PK для тизотумаба-ведотина и ММАЕ ● Распространенность антитерапевтических антител (АТА) к тизотумабу-ведотину.

Дополнительные цели	Соответствующие дополнительные конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> ● Оценить взаимосвязь экспрессии тканевого фактора и ответа. ● Оценить биомаркеры биологической активности и устойчивости, а также прогностические биомаркеры ответа. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Взаимосвязь экспрессии TF с ответом после лечения тизотумабом-ведотином ● Связь между биомаркерами в крови и опухолевой ткани с эффективностью, безопасностью или другими конечными точками биомаркеров после лечения тизотумабом-ведотином.

[222] Пациенты продолжают получать тизотумаб-ведотин до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, решения исследователя, отзыва согласия, начала последующей противоопухолевой терапии, прекращения исследования спонсором, беременности или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациенты наблюдаются для оценки ответа до прогрессирования заболевания, последующего лечения рака, прекращения исследования спонсором или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. После прекращения лечения все пациенты наблюдаются для последующего лечения рака и выживаемости.

[223] Нежелательные явления, представляющие особый интерес, включают в себя нежелательные явления со стороны глаз, реакции, связанные с инфузией, усиление кровотечений, кровоизлияние, повышение уровня ферментов печени, мукозит, нейтропению и периферическую невропатию. Чтобы предотвратить глазные АЕ, соблюдаются следующие рекомендации по предварительному лечению глаз: (1) Введение местного глазного сосудосуживающего средства перед инфузией (0,2% глазные капли бримонидина тартрата или аналогичные, по 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии; в противном случае для применения в соответствии с инструкциями по применению продукта). Если пациент не переносит глазные сосудосуживающие средства из-за нежелательных реакций, продолжение лечения ими может быть прекращено по усмотрению исследователя и после обсуждения с медицинским наблюдателем спонсора. (2) Использование охлаждающих патчей для глаз во время инфузии, например, THERA PEARL[®] Eye Mask или аналогичных. Применять непосредственно перед инфузией в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к охлаждающим патчам для глаз. (3) Применение стероидных глазных капель (0,1% дексаметазона или его эквивалента) в течение первых 3 дней каждого курса лечения (т.е. первая капля должна быть дана до начала инфузии; после этого продолжить лечение в течение 72 часов). Стероидные глазные капли следует вводить по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день в течение 3 дней или использовать в соответствии с инструкциями по применению продукта. (4) Использование

смазывающих глазных капель без консервантов на протяжении всей фазы лечения клинического испытания (т.е. от первой дозы исследуемого лекарственного средства до 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства). Смазывающие глазные капли следует вводить в соответствии с инструкциями по применению продукта. (5) Рекомендуется не носить контактные линзы во время лечения тизотумабом-ведотином, начиная от первой дозы и до 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[224] Тизотумаб-ведотин может вызывать реакции, связанные с инфузией, включая в себя тяжелую гиперчувствительность или анафилаксию. Признаки и симптомы, как правило, появляются во время или вскоре после инфузии лекарственного средства. В случае, если во время или после первой инфузии тизотумаба-ведотина или при последующих курсах лечения наблюдается клинически значимая IRR, за пациентом следует наблюдать в течение 2 часов после окончания введения тизотумаба-ведотина для всех последующих инфузий. Во время инфузии необходимо обеспечить немедленное неотложное лечение анафилактической реакции в соответствии со стандартами учреждения. Для лечения возможных анафилактических реакций, например, дексаметазон 10 мг и адреналин в разведении 1:1000 или эквиваленты всегда должны быть доступны вместе с оборудованием для вспомогательной вентиляции.

Пример 2: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на мышинных моделях ксенотрансплантатов немелкоклеточной карциномы легкого, полученных из клеточных линий и полученных от пациентов

[225] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на мышинных моделях ксенотрансплантата для немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) подтипа плоскоклеточного рака (SCC) или аденокарциномы (AC).

[226] Модель ксенотрансплантата (CDX), полученного из линии клеток NCI-H441 (папиллярная аденокарцинома легкого, ATCC, кат. № HTB-174), индуцировали подкожной инъекцией в бок самок мышей SCID с иммунодефицитом 200 мкл суспензии опухолевых клеток, содержащей пять миллионов клеток, в день 0. Объем опухолей измеряли не менее двух раз в неделю с помощью цифрового штангенциркуля. Объем опухоли (мм^3) рассчитывали следующим образом: $\text{объем опухоли} = 0,52 \times (\text{длина}) \times (\text{ширина})^2$. Мышам вводили внутрибрюшинную инъекцию тизотумаба-ведотина в различных дозах (0,5, 1,5 или 4,5 мг/кг) один раз в день 27 для оценки дозозависимого противоопухолевого эффекта тизотумаба-ведотина. В контрольных группах мышей обрабатывали антителом

изотипического контроля IgG1-b12 в дозе 4 мг/кг или ADC изотипического контроля IgG1-b12-vcMMAE в дозе 0,5, 1,5 или 4,5 мг/кг.

[227] Как показано на фиг. 2А, лечение тизотумабом-ведотином в дозе 4,5 мг/кг показало более высокую эффективность по сравнению с другими группами лечения в модели NCI-H441 CDX. Лечение тизотумабом-ведотином в дозе 1,5 мг/кг и, в частности, 4,5 мг/кг значительно ингибировало развитие опухоли на 47 день по сравнению с лечением IgG1-b12-vcMMAE в соответствующих дозах (фиг. 2В).

[228] Также получали мышинные модели NSCLC ксенотрансплантата (PDX), полученного от пациентов. Фрагменты опухоли, полученные от пациентов, удаляли от мышей-доноров и разрезали на фрагменты размером 4-5 мм. Фрагменты имплантировали подкожно в бок «голых» мышей под изофлуорановой анестезией, чтобы позволить опухоли расти. При объеме опухоли 80-200 мм³ (т.е. в день 0) мышей случайным образом распределяли в разные группы. Мышам внутривенно вводили тизотумаб-ведотин, контрольный IgG1-b12 или контрольный IgG1-b12-vcMMAE в дозе 4 мг/кг в дни 0 и 7, соответственно. Рост опухоли рассчитывали путем измерения объемов опухоли каждые 3-4 дня. Эффективность тизотумаба-ведотина оценивали на моделях NSCLC LXFE 690 (подтип SCC), LXFE 772 (подтип SCC), LXFA 289 (подтип AC), LXFA 1041 (подтип AC), LXFA 1674 (подтип AC) и LUO 395 (подтип SCC), соответственно.

[229] На фиг. 3 показаны иллюстративные результаты эффективности тизотумаба-ведотина на модели плоскоклеточной карциномы легкого LXFE 690. В этой модели наблюдался сильный и значительный противоопухолевый эффект с двумя дозами 4 мг/кг тизотумаба-ведотина. Тизотумаб-ведотин также продемонстрировал противоопухолевую активность в моделях ксенотрансплантатов LXFE 772, LXFA 289, LXFA 1041, LXFA 1674 и LUO 395 NSCLC.

Пример 3: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на мышинных моделях ксенотрансплантатов рака поджелудочной железы, полученных из клеточных линий и полученного от пациентов.

[230] Противоопухолевая эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на мышинных моделях ксенотрансплантатов для рака поджелудочной железы.

[231] Модель CDX с использованием клеток НРАФ-II (аденокарцинома поджелудочной железы, ATCC, кат. № CRL-1997) индуцировали путем подкожной инъекции в бок мышей SCID 200 мкл суспензии опухолевых клеток, содержащей 2×10^6 клеток, в день 0. На 10, 13, 17 и 20 дни мышам внутривенно вводили тизотумаб-ведотин в дозе 0,3 мг/кг или 1 мг/кг или контрольный IgG1-b12 в дозе 3 мг/кг.

[232] Как показано на фиг. 4, в модели CDX HPAF-II лечение тизотумабом-ведотином в дозе 0,3 мг/кг приводило к частичному ответу по сравнению с контрольными группами, получавшими IgG1-b12. Лечение тизотумабом ведотином в дозе 1,0 мг/кг приводило к полной регрессии опухоли.

[233] Также создавали модели PDX для рака поджелудочной железы, и противоопухолевая эффективность тизотумаба-ведотина была продемонстрирована на моделях PDX PAXF 1657 и PA5415. В каждой модели при объеме опухоли 80-200 мм³ (это было обозначено как день 0 в эксперименте) мышей рандомизировали в разные группы. Мышам внутривенно вводили тизотумаб-ведотин, контрольный IgG1-b12 или контрольный IgG1-b12-vcMMAE в дозе 4 мг/кг в дни 0 и 7, соответственно. На фиг. 5 показаны иллюстративные результаты эффективности тизотумаба-ведотина в модели PAXF 1657.

Пример 4: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на мышинных моделях ксенотрансплантатов рака головы и шеи, полученных из клеточной линии.

[234] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на мышинных моделях ксенотрансплантатов рака головы и шеи.

[235] Плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN), линии клеток FaDu (ATCC, кат. № HTB-43), VU-SCC-040 и VU-SCC-OE (Hermsen et al (1996). Genes Chromosomes. Cancer 15:1-9) использовали для получения моделей SCCHN на мышах CDX. Клеточные линии FaDu и VU-SCC-040 и ксенотрансплантатные опухоли обладали обильной экспрессией TF. Для сравнения, клеточная линия VU-SCC-OE и ксенотрансплантатные опухоли имели значительно меньшие, но определяемые уровни экспрессии TF.

[236] Клетки из этих клеточных линий SCCHN вводили подкожно в оба бока «голых» мышей в количестве приблизительно 2×10^6 клеток/бок. Когда опухоли достигали среднего размера 100 мм³ (диапазон 40-180 мм³; день 0), начинали внутрибрюшинное лечение мышей тизотумабом-ведотином. Мыши получали трехнедельное лечение (т.е. в дни 0, 7 и 14) тизотумабом-ведотином в дозе 2 мг/кг или 4 мг/кг или контрольное лечение фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) или IgG1-b12-vcMMAE в дозе 4 мг/кг. Мышей умерщвляли, когда объем опухоли в 5 раз превышал исходный объем опухоли на одной из двух боковых сторон и/или проявлялось изъязвление опухоли, потеря массы тела $\geq 20\%$ или внешний вид умирающего. Объем опухоли измеряли с помощью электронных штангенциркулей ($V = (L \times W \times H) \times 0,5$, где V = объем, L = длина, W = ширина, H = высота) и рассчитывали как средний объем опухоли(ей) на мышь. Опухоли с начальным объемом менее чем 40 мм³ исключали из анализа.

[237] Тизотумаб-ведотин обладал противоопухолевым действием во всех трех моделях SCCN CDX, начиная от ингибирования роста опухоли до полной регрессии опухоли. На фиг. 6 показан эффект лечения тизотумабом-ведотином на модели FaDu CDX. У мышей из контрольных групп, которым вводили PBS или IgG1-b12-vcMMAE, рост опухоли был быстрым, и большинство мышей пришлось умертвить на 7 день. У мышей, получавших тизотумаб-ведотин в дозе 2 мг/кг, рост опухоли был значительно подавлен, и регресс опухоли наблюдали после 3 доз. Однако опухоли начали повторно расти к 30 дню. У мышей, получавших тизотумаб-ведотин в дозе 4 мг/кг, наблюдалась значительная регрессия опухоли после первой дозы. Более того, полная регрессия опухоли наблюдалась к 30 дню у всех мышей без рецидива опухолей до конца эксперимента (т.е. к 76 дню).

Пример 5: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на модели ксенотрансплантата, полученного от пациента с раком мочевого пузыря.

[238] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на мышинной модели ксенотрансплантата, полученного от пациента, BXF1036, для рака мочевого пузыря. Модель выполнена в компании Oncotest GmbH (Германия).

[239] Фрагменты опухоли удаляли у донорских мышей, разрезали на фрагменты размером 4-5 мм и имплантировали подкожно в бок бестимусным «голым» мышам (NMRI nu/nu) под изофлурановой анестезией. При объеме опухоли 50-250 мм³ мышей рандомизировали и вводили внутривенно однократную дозу 0,5, 1, 2 или 4 мг/кг тизотумаба-ведотина, изотипического контроля ADC IgG1-b12-MMAE (4 мг/кг) или неконъюгированное антитело изотипического контроля IgG1-b12 (4 мг/кг), разведенное в PBS. День рандомизации и лечения обозначили как день 0. Рост опухоли оценивали каждые 3-4 дня путем двумерного измерения штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм³) = 0,5×(a×b²), где «а» представляет собой наибольший диаметр, а «b» представляет собой перпендикулярный диаметр опухоли.

[240] Тизотумаб-ведотин индуцировал противоопухолевую активность на ксенотрансплантатной модели рака мочевого пузыря BXF 1036 при всех лечебных дозах, тогда как ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE) не ингибировал рост опухоли (фиг. 7 и фиг. 8).

Пример 6: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на модели PDX рака пищевода.

[241] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на PDX-модели рака пищевода (ES0195), полученной из образца опухоли рака пищевода человека. Исследование выполнено в Crown Bio (Китай).

[242] Фрагменты опухоли удаляли у донорских мышей, разрезали на фрагменты (диаметром 2-3 мм) и имплантировали подкожно в бок «голым» мышам BalB/c. При среднем объеме опухоли 143 мм³ мышей рандомизировали в группы лечения в соответствии с размером опухоли (8 мышей на группу). В тот же день животным вводили внутривенно 4 мг/кг тизотумаба-ведотина, ADC изотипического контроля IgG1-b12-MMAE или неконъюгированного антитела изотипического контроля IgG1-b12, разведенного в PBS. День рандомизации и первого лечения обозначили как день 0. Второе воздействие проводили в день 7.

[243] Рост опухоли оценивали каждые 3-4 дня путем двумерного измерения штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм³) = 0,5×(а×b²), где «а» представляет собой наибольший диаметр, а «b» представляет собой перпендикулярный диаметр опухоли.

[244] Тизотумаб-ведотин индуцировал сильную противоопухолевую активность на ксенотрансплантатной модели рака пищевода ES0195, тогда как ADC изотипического контроля (IgG1-b12-MMAE) не подавлял рост опухоли (фиг. 9).

Пример 7: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина в ксенотрансплантатной модели, полученной от пациента с раком поджелудочной железы.

[245] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* исследовали на двух различных моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов с раком поджелудочной железы, первоначально полученных из образцов опухоли рака поджелудочной железы человека.

[246] Исследование с использованием модели ксенотрансплантата, полученной от пациентов с раком поджелудочной железы PAXF 1657, проводили в Oncotest GmbH (Германия). Фрагменты опухоли удаляли у мышей-доноров, разрезали на фрагменты размером 4-5 мм и имплантировали подкожно в бок бестимусных «голых» мышей (NMRI nu/nu) под изофлуорановой анестезией. При объеме опухоли 100-200 мм³ мышей рандомизировали на группы по 8 мышей с одинаковым распределением размеров опухоли и вводили внутривенно 4 мг/кг тизотумаба-ведотина, ADC изотипического контроля IgG1-b12-MMAE или неконъюгированного антитела изотипического контроля IgG1-b12, разведенного в PBS. День рандомизации и первого лечения обозначили как день 0. Второе

воздействие проводили в день 7. Рост опухоли оценивали каждые 3-4 дня путем двумерного измерения штангенциркулем. Объемы опухоли рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $0,5 \times (a \times b^2)$, где «а» представляет собой наибольший диаметр, а «b» представляет собой перпендикулярный диаметр опухоли.

[247] Тизотумаб-ведотин индуцировал сильную противоопухолевую активность в ксенотрансплантатной модели рака поджелудочной железы PAXF 1657 (фиг. 10).

[248] Исследование с использованием модели ксенотрансплантата, полученной от пациентов с раком поджелудочной железы PA5415, проводили в Crown Bio (Сан-Диего, США). Суспензии полученных от пациентов опухолевых клеток (PA5415) размораживали, промывали PBS и ресуспендировали в холодном PBS при концентрациях 74000 жизнеспособных клеток/100 мкл. Суспензии клеток смешивали с равным объемом внеклеточного матрикса Cultrex® (ECM) и хранили на льду. Самкам мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (NOD-SCID) без ожирения вводили подкожно 200 мкл клеточной суспензии в ECM под изофлурановой анестезией (день -37). Объемы опухоли рассчитывали по следующей формуле: объем опухоли (мм^3) = $0,5 \times (a \times b^2)$, где «а» представляет собой наибольший диаметр, а «b» представляет собой самый короткий диаметр опухоли. При среднем размере опухоли 215 мм^3 мышей рандомизировали на группы по 8 мышей со сравнимым распределением размеров опухоли. В тот же день мышам внутривенно вводили тизотумаб-ведотин (0,5, 1 или 2 мг/кг), ADC изотипического контроля IgG1-b12-MMAE (2 мг/кг) или неконъюгированное антитело изотипического контроля IgG1-b12 (2 мг/кг), разведенного в PBS. День рандомизации и первого воздействия обозначили как день 0. Второе воздействие проводили в день 7. Рост опухоли оценивали каждые 3-4 дня.

[249] В дозе 2 мг/кг тизотумаб-ведотин индуцировал ингибирование роста опухоли на ксенотрансплантатной модели рака поджелудочной железы PA5415 (фиг. 11). Более того, тизотумаб-ведотин продлевал выживаемость без опухоли (с использованием размера опухоли 500 мм^3 в качестве порогового значения для прогрессирования опухоли; фиг. 12).

Пример 8: Противоопухолевая активность тизотумаба-ведотина на мышинной модели PDX колоректального рака.

[250] В настоящем документе оценивали потенциал тизотумаба-ведотина для лечения колоректального рака.

[251] Противоопухолевую эффективность тизотумаба-ведотина *in vivo* оценивали на разнообразной панели моделей ксенотрансплантатов (PDX), полученных от пациентов, на мышцах NOD-SCID в «клинических испытаниях на мышцах» (MCT). В этом MCT большой

набор моделей PDX (n=33) проверяли на чувствительность TV с использованием одной мыши на группу лечения. Ксенотрансплантаты получали из замороженных опухолевых клеток больных раком. Создание и характеристику моделей PDX выполняли после подкожной инъекции 100 мкл суспензии опухолевых клеток PDX в заднюю часть бока мыши. Размер опухоли определяли путем измерения штангенциркулем два раза в неделю и рассчитывали объем опухоли как $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. Когда опухоли достигли объема 150-250 мм³, мышей рандомизировали на 2 группы для каждой модели PDX: либо группу, обработанную тизотумабом-ведотином, либо контрольную группу PBS (по одной мыши в каждой группе, n=1). Мышам вводили следующие виды лечения путем внутривенных инъекций: 1) только тизотумаб-ведотин на уровне дозы 2 мг/кг (объем дозы 10 мл/кг) еженедельно в течение двух недель (QW×2); 2) PBS контроль (объем дозы 10 мл/кг) еженедельно в течение двух недель (QW×2).

[252] Оценку ответа на лечение тизотумабом-ведотином проводили путем сравнения изменения объема опухоли у мышей, получавших тизотумаб-ведотин (ΔT = объем опухоли в последний день анализа подвергнутой лечению мыши – объем опухоли в день 0 подвергнутой лечению мыши) с изменением в объеме опухоли контрольных мышей, получавших PBS (ΔC = объем опухоли в последний день анализа контрольной мыши – объем опухоли в день 0 контрольной мыши). Относительный рост опухоли определяли следующим образом:

$$\text{Относительный рост опухоли} = \Delta T / \Delta C \times 100$$

Ответ оценивали между 7 и 25 днями, когда можно было обоснованно предположить воздействие. Модели исключались из окончательного анализа, если контрольная опухоль не показывала как минимум удвоение объема опухоли по сравнению с днем 0. Отвечающие модели (R) определяли как модели, показывающие $\Delta T / \Delta C < 10\%$ (стаз опухоли или регрессия опухоли), а не отвечающие модели определяли как $\Delta T / \Delta C > 70\%$. Модели, которые нельзя было классифицировать как отвечающие или не отвечающие ($10\% < \Delta T / \Delta C < 70\%$), классифицировали как промежуточные.

[253] Как показано на фиг. 13 и фиг. 14, тизотумаб-ведотин индуцировал сильную противоопухолевую активность (стаз опухоли или регресс опухоли) в 5/33 моделей PDX и отсутствие ответа в 16/33 моделей. 12 из 33 моделей PDX были классифицированы как промежуточные. На фиг. 15 показаны средние уровни экспрессии мРНК TF в моделях PDX, классифицированных как отвечающие, не отвечающие или промежуточные. Наблюдалась значительная разница в количестве мРНК TF, наблюдаемая в моделях PDX в группе отвечающих на лечение, по сравнению с моделями PDX в группе не отвечающих ($p =$

0,0002). Не наблюдали разницы в экспрессии мРНК TF между моделями PDX группы отвечающих на лечение и моделями PDX промежуточной группы ($p = 0,0654$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту конъюгата антитела с лекарственным средством, связывающегося с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, причем конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в дозе в диапазоне от около 1,5 мг/кг до около 2,1 мг/кг, и причем рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака пищевода и рака предстательной железы.
2. Способ по п. 1, при котором доза составляет около 2,0 мг/кг.
3. Способ по п. 1, при котором доза составляет 2,0 мг/кг.
4. Способ по любому из пп. 1-3, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.
5. Способ по любому из пп. 1-4, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.
6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и не ответил на лечение, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.
7. Способ по любому из пп. 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и у него возник рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.
8. Способ по любому из пп. 1-5, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более терапевтическими средствами и испытал прогрессирование заболевания во время

лечения, причем одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела с лекарственным средством.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой колоректальный рак.

10. Способ по п. 9, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

11. Способ по п. 10, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

12. Способ по любому из пп. 9-11, при котором колоректальный рак является неоперабельным.

13. Способ по любому из пп. 9-12, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из фторпиримидина, оксалиплатина, иринотекана и бевацизумаба.

14. Способ по любому из пп. 9-13, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из цетуксимаба, панитумаба и ингибитора контрольной точки.

15. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

16. Способ по п. 15, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточный рак.

17. Способ по п. 15 или 16, при котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется преимущественно плоскоклеточной гистологией.

18. Способ по п. 17, при котором более чем 85% клеток немелкоклеточного рака легкого характеризуются плоскоклеточной гистологией.

19. Способ по п. 15, при котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой аденокарциному.
20. Способ по любому из пп. 15-19, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
21. Способ по п. 20, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.
22. Способ по любому из пп. 15-21, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.
23. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.
24. Способ по п. 23, при котором рак поджелудочной железы представляет собой экзокринную аденокарциному поджелудочной железы.
25. Способ по п. 23 или 24, при котором рак поджелудочной железы характеризуется преобладающей гистологией аденокарциномы.
26. Способ по п. 25, при котором более чем 85% клеток рака поджелудочной железы характеризуется гистологией аденокарциномы.
27. Способ по любому из пп. 23-26, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
28. Способ по п. 27, при котором субъект получил 1 курс предшествующей системной терапии.
29. Способ по любому из пп. 23-28, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из гемцитабина и 5-фторурацила.

30. Способ по любому из пп. 23-29, при котором рак поджелудочной железы является неоперабельным.

31. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак головы и шеи.

32. Способ по п. 31, при котором рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.

33. Способ по п. 31 или 32, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

34. Способ по п. 33, при котором субъект получил 1 или 2 курса предшествующей системной терапии.

35. Способ по любому из пп. 31-34, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.

36. Способ по любому из пп. 31-35, при котором субъект ранее получал терапию против рецептора эпителиального фактора роста.

37. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря.

38. Способ по п. 37, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

39. Способ по п. 38, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

40. Способ по любому из пп. 37-39, при котором субъект ранее получал терапию на основе платины.

41. Способ по любому из пп. 37-40, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака мочевого пузыря.

42. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак эндометрия.
43. Способ по п. 42, при котором субъект ранее получал системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
44. Способ по п. 43, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
45. Способ по любому из пп. 42-44, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины, гормональной терапии и ингибитора контрольной точки.
46. Способ по любому из пп. 42-45, при котором субъект ранее подвергался лечению доксорубицином.
47. Способ по любому из пп. 42-46, при котором субъект ранее подвергался лечению паклитакселом.
48. Способ по любому из пп. 42-47, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака эндометрия.
49. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак пищевода.
50. Способ по п. 49, при котором субъект получал предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.
51. Способ по п. 50, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.
52. Способ по любому из пп. 49-51, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из терапии на основе платины и ингибитора контрольной точки.

53. Способ по любому из пп. 49-52, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из рамуцирумаба, паклитаксела, 5-фторурацила, доцетаксела, иринотекана, капецитабина и трастузумаба.

54. Способ по любому из пп. 49-53, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство, лучевую терапию или эндоскопическую резекцию слизистой оболочки по поводу рака пищевода.

55. Способ по любому из пп. 1-8, при котором рак представляет собой рак предстательной железы.

56. Способ по п. 55, при котором субъект получил предшествующую системную терапию и испытал прогрессирование заболевания во время или после системной терапии.

57. Способ по п. 56, при котором субъект получил 1, 2 или 3 курса предшествующей системной терапии.

58. Способ по любому из пп. 55-57, при котором рак предстательной железы представляет собой устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

59. Способ по любому из пп. 55-58, при котором у субъекта возникли метастазы в кости.

60. Способ по любому из пп. 55-59, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из андрогенной депривационной терапии, агониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, антагониста гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона, ингибитора СУР17 и антиандрогена.

61. Способ по любому из пп. 55-60, при котором субъект ранее подвергался лечению одним или более средствами, выбранными из группы, состоящей из доцетаксела, преднизона и кабазитаксела.

62. Способ по любому из пп. 55-61, при котором субъект ранее перенес хирургическое вмешательство или лучевую терапию по поводу рака предстательной железы.

63. Способ по любому из пп. 1-62, при котором рак представляет собой рак на поздней стадии.

64. Способ по п. 63, при котором рак на поздней стадии представляет собой рак стадии 3 или 4.

65. Способ по п. 63 или 64, при котором рак на поздней стадии представляет собой метастатический рак.

66. Способ по любому из пп. 1-65, при котором рак представляет собой рецидивирующий рак.

67. Способ по любому из пп. 1-66, при котором субъект получал предварительное лечение со стандартной терапией для лечения рака, и предыдущее лечение было неэффективным.

68. Способ по любому из пп. 1-67, при котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

69. Способ по любому из пп. 1-68, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

70. Способ по любому из пп. 1-69, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и
- причем вариабельная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

71. Способ по любому из пп. 1-70, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8.

72. Способ по любому из пп. 1-71, при котором антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела с лекарственным средством содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

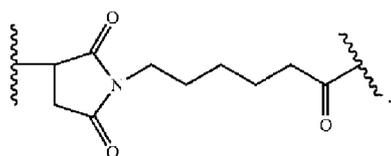
73. Способ по любому из пп. 1-72, при котором антитело к TF в конъюгате антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб.

74. Способ по любому из пп. 1-73, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

75. Способ по п. 74, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

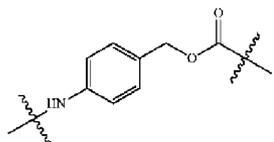
76. Способ по п. 75, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



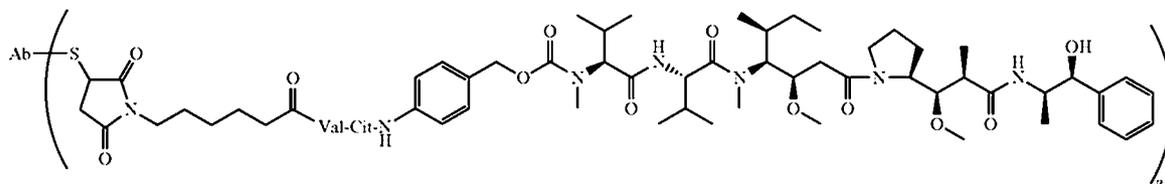
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



77. Способ по любому из пп. 74-76, при котором линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ, полученного путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

78. Способ по п. 77, при котором линкер присоединен к монометилауристатину Е (ММАЕ), причем конъюгат антитела с лекарственным средством характеризуется следующей структурой:



Ab-MS-vc-PAB-MMAE

где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к ТФ, а Ab означает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

79. Способ по п. 78, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитела с лекарственным средством составляет около 4.

80. Способ по любому из пп. 1-79, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством представляет собой тизотумаб-ведотин.

81. Способ по любому из пп. 1-80, при котором путь введения конъюгата антитела с лекарственным средством является внутривенным.

82. Способ по любому из пп. 1-81, при котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по

меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют TF.

83. Способ по любому из пп. 1-82, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитела с лекарственным средством по сравнению с исходным уровнем.

84. Способ по п. 83, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера вызванной раком опухоли, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и содержания простатического специфического антигена (PSA).

85. Способ по любому из пп. 55-62, при котором субъект демонстрирует снижение содержания PSA в образце крови от субъекта по меньшей мере около на 5%, по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно содержания PSA в образце крови, полученном от субъекта перед введением конъюгата антитела с лекарственным средством.

86. Способ по любому из пп. 1-85, при котором размер вызванной раком опухоли уменьшается по меньшей мере около на 10%, по меньшей мере около на 15%, по меньшей мере около на 20%, по меньшей мере около на 25%, по меньшей мере около на 30%, по меньшей мере около на 35%, по меньшей мере около на 40%, по меньшей мере около на 45%, по меньшей мере около на 50%, по меньшей мере около на 60%, по меньшей мере около на 70% или по меньшей мере около на 80% относительно размера возникшей в результате рака опухоли до введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

87. Способ по любому из пп. 1-86, при котором частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, при по меньшей мере около 45%,

по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

88. Способ по любому из пп. 1-87, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

89. Способ по любому из пп. 1-88, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

90. Способ по любому из пп. 1-89, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитела с лекарственным средством составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно

восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела с лекарственным средством.

91. Способ по любому из пп. 1-90, при котором субъект характеризуется наличием одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

92. Способ по любому из пп. 1-90, при котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

93. Способ по п. 91 или 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или ухудшение общего физического здоровья.

94. Способ по п. 91 или 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3-й степени или выше.

95. Способ по п. 91 или 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезные нежелательные явления.

96. Способ по п. 91 или 92, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, а дополнительными средствами являются не содержащие консервантов смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

97. Способ по любому из пп. 1-96, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством вводят в виде монотерапии.

98. Способ по любому из пп. 1-97, при котором субъект представляет собой человека.

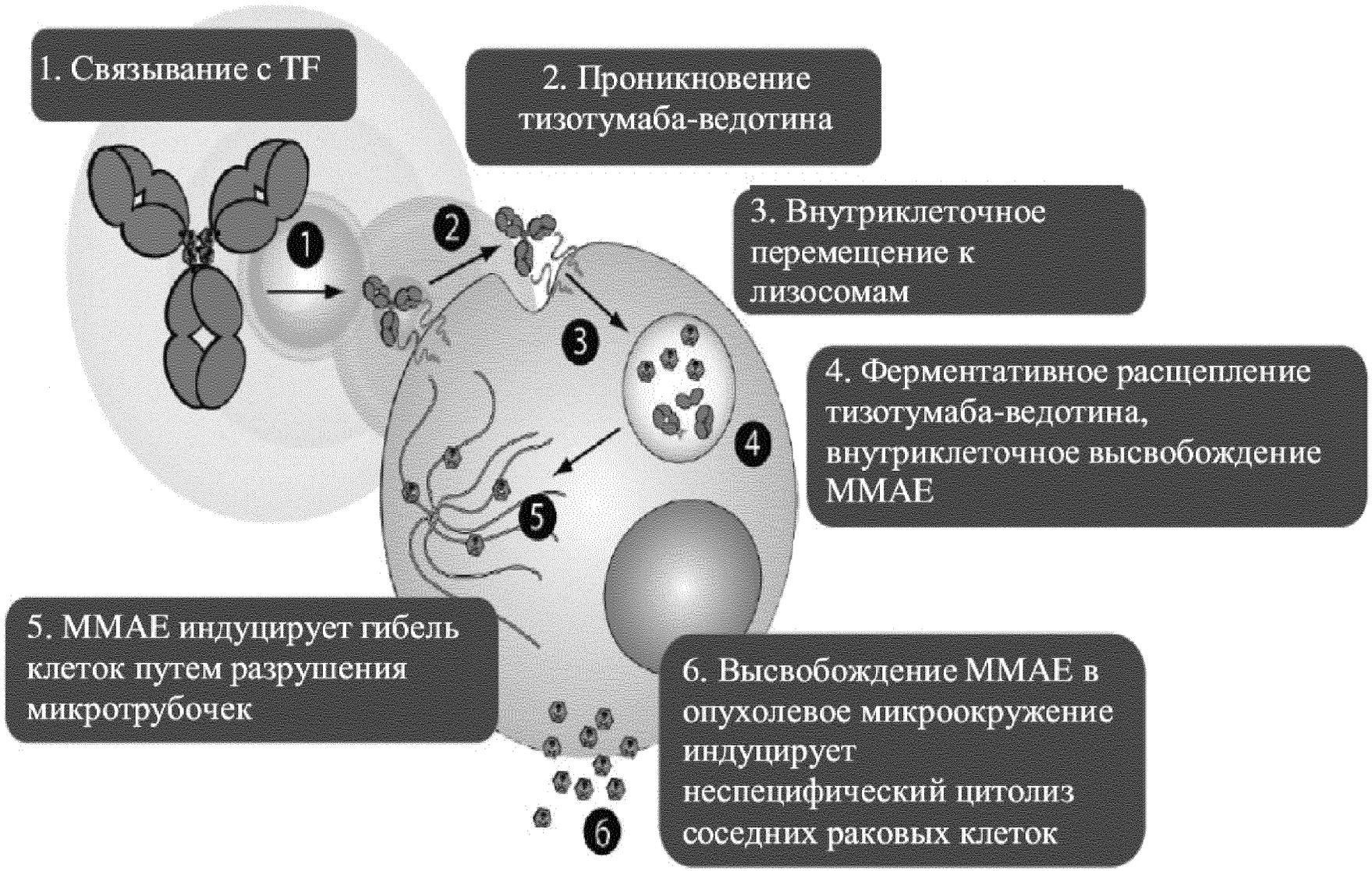
99. Способ по любому из пп. 1-98, при котором конъюгат антитела с лекарственным средством находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела с лекарственным средством и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Набор, содержащий:

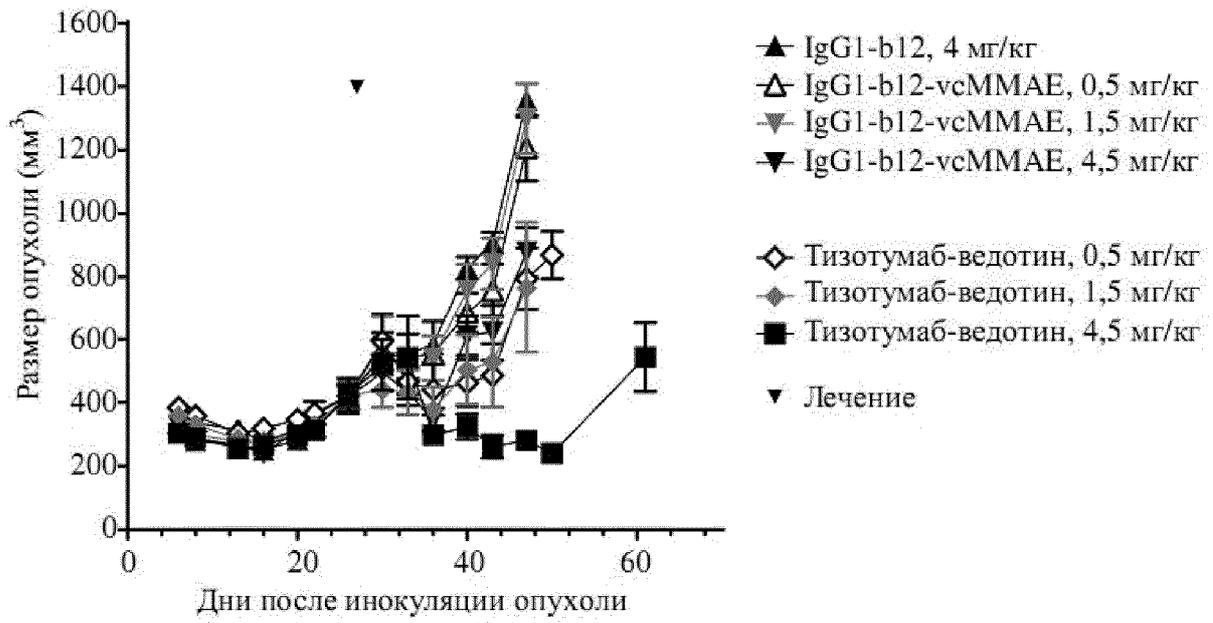
- (a) дозу в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и
- (b) инструкции по применению конъюгата антитела с лекарственным средством согласно способу по любому из пп. 1-99.

101. Применение конъюгата антитела с лекарственным средством, который связывается с тканевым фактором (TF), для производства лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-99, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

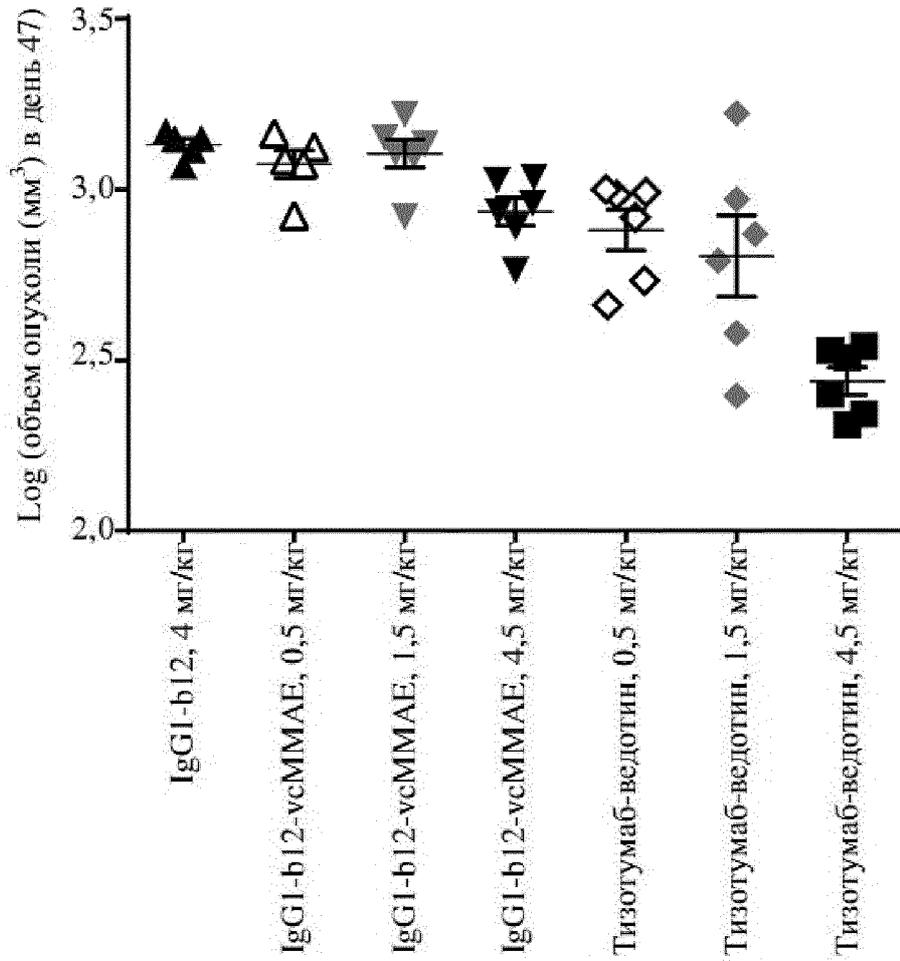
102. Конъюгат антитела с лекарственным средством, который связывается с TF, для применения в способе по любому из пп. 1-99, причем конъюгат антитела с лекарственным средством содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.



Фиг. 1

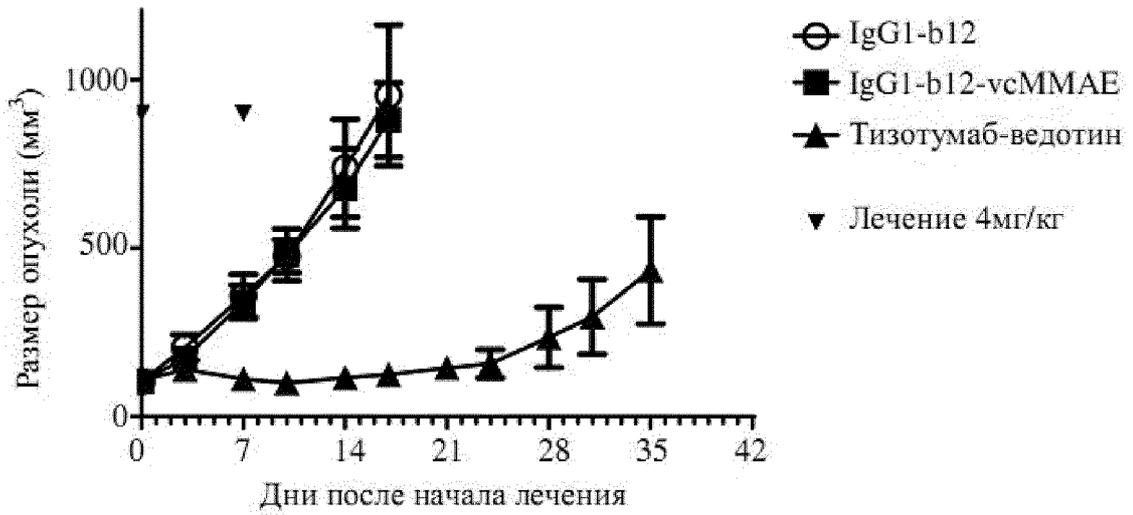


Фиг. 2А

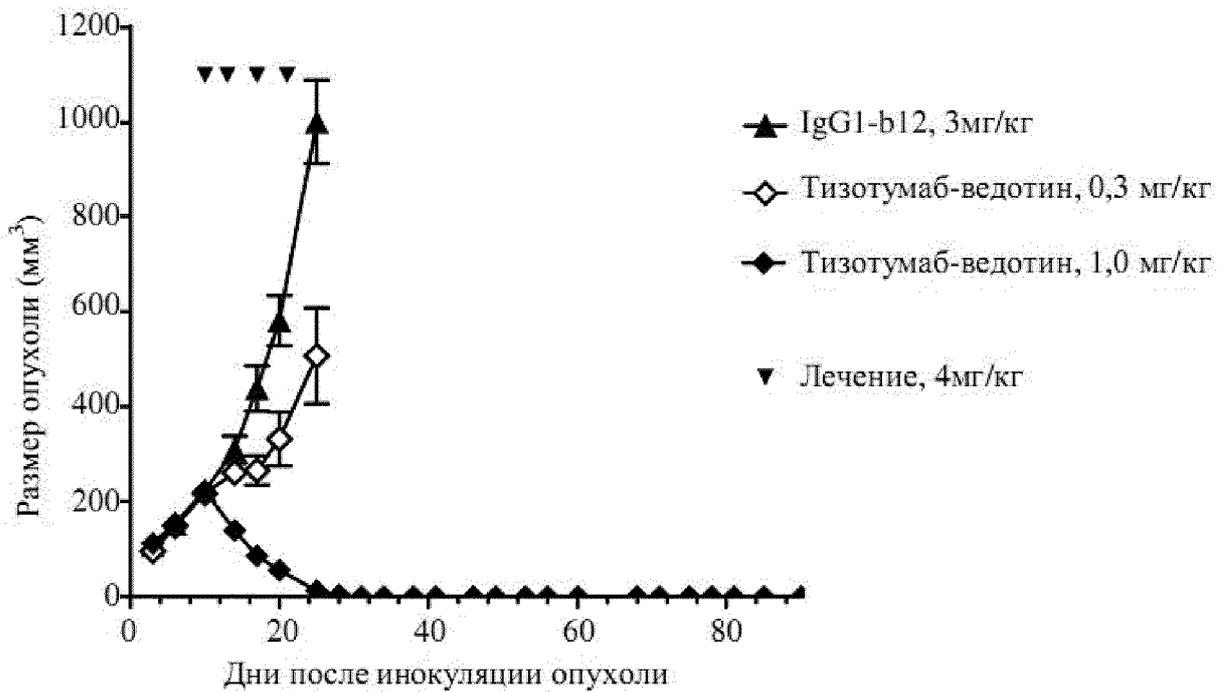


День 47								
	IgG1-b12, 4 мг/кг							
IgG1-b12, 4 мг/кг								***
IgG1-b12-vcMMAE, 0,5 мг/кг								***
IgG1-b12-vcMMAE, 1,5 мг/кг							*	***
IgG1-b12-vcMMAE, 4,5 мг/кг								***
Тизотумаб-ведотин, 0,5 мг/кг								***
Тизотумаб-ведотин, 1,5 мг/кг	*		*					**
Тизотумаб-ведотин, 4,5 мг/кг	***	***	***	***		***	**	

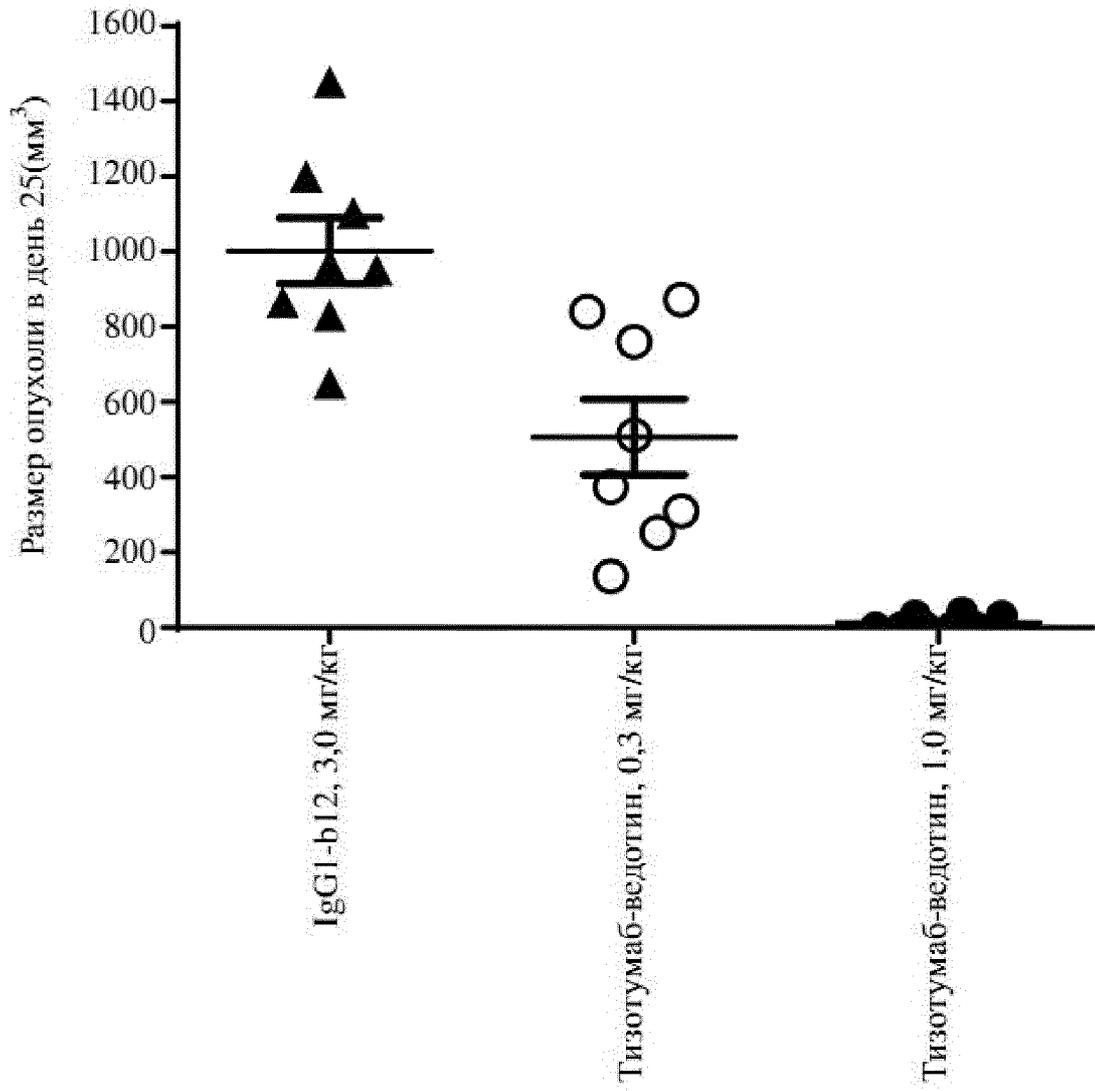
Фиг. 2В



Фиг. 3

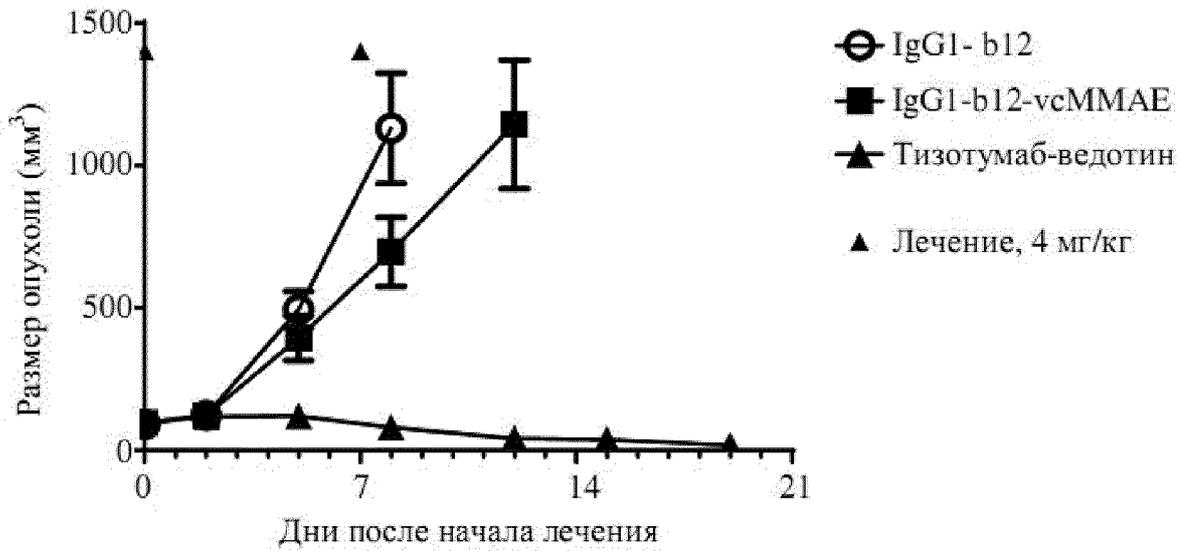


Фиг. 4А

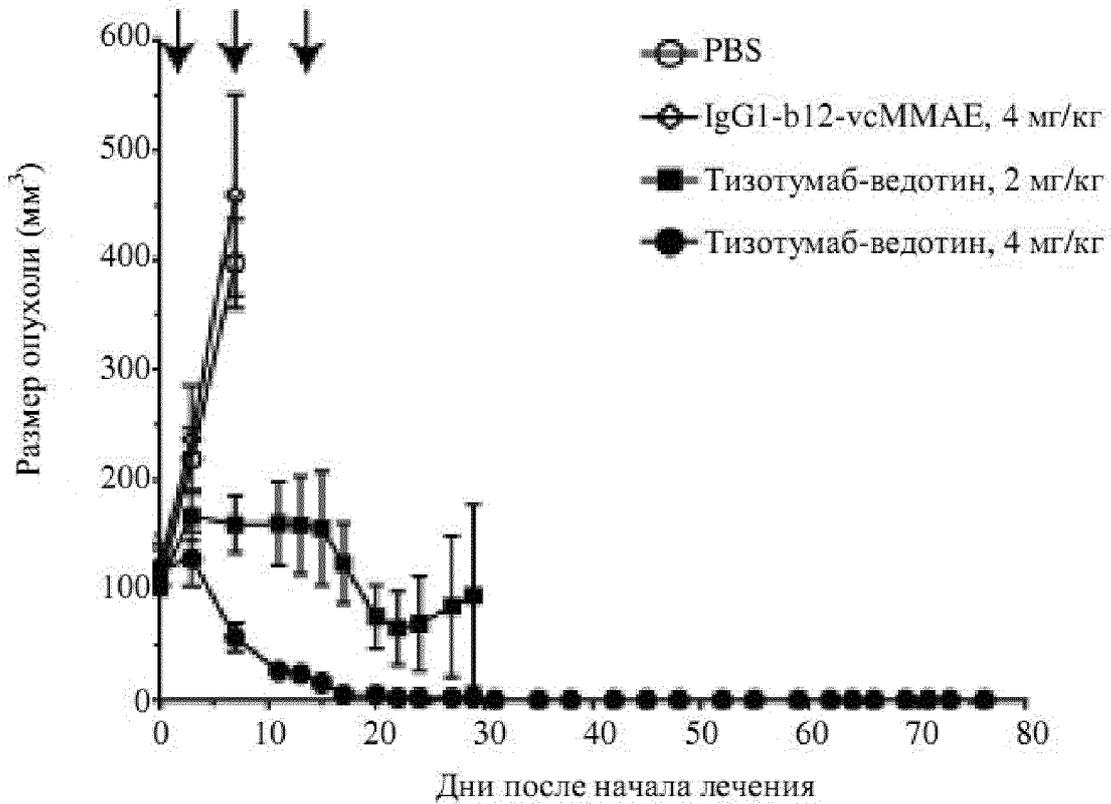


День 25		IgG1-b12	Тизотумаб-ведотин, 0,3 мг/кг	Тизотумаб-ведотин, 1,0 мг/кг
IgG1-b12			***	***
Тизотумаб-ведотин, 0,3 мг/кг		***		***
Тизотумаб-ведотин, 1,0 мг/кг		***	***	

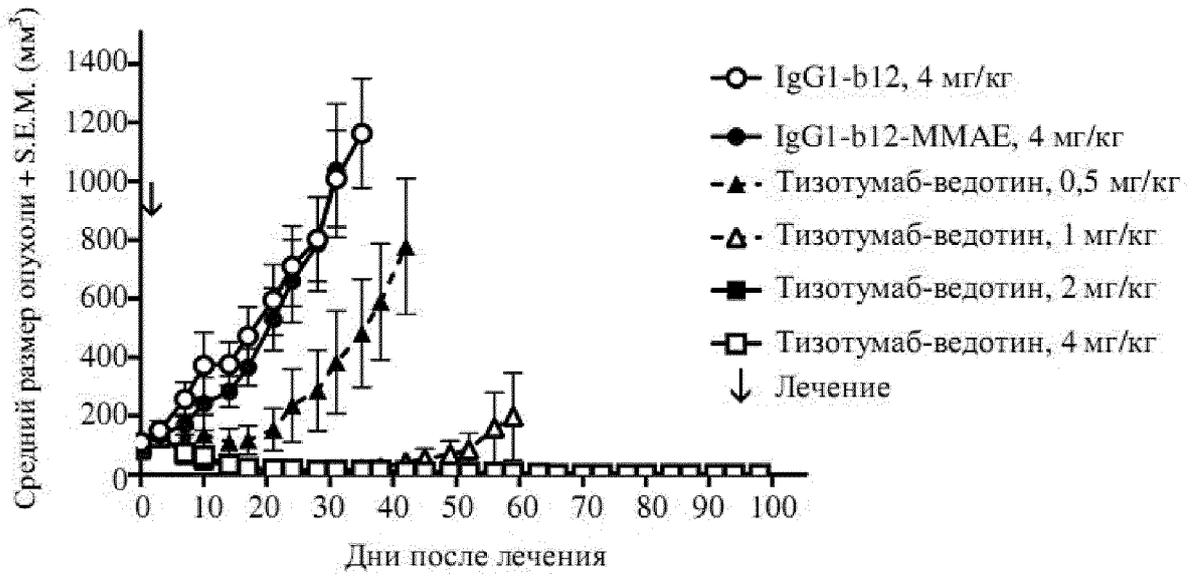
Фиг. 4В



Фиг. 5

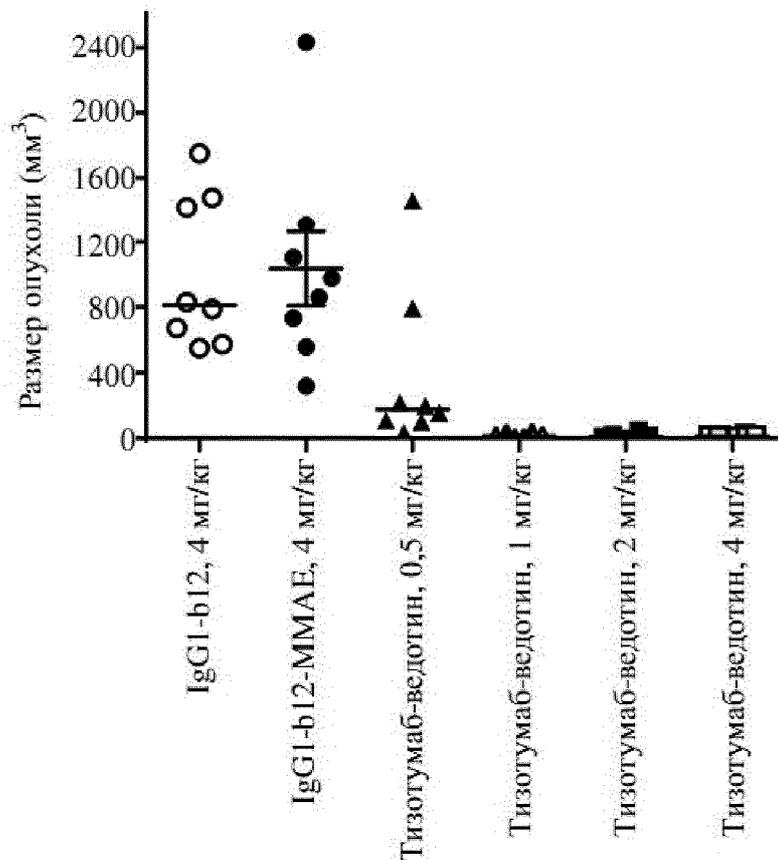


Фиг. 6

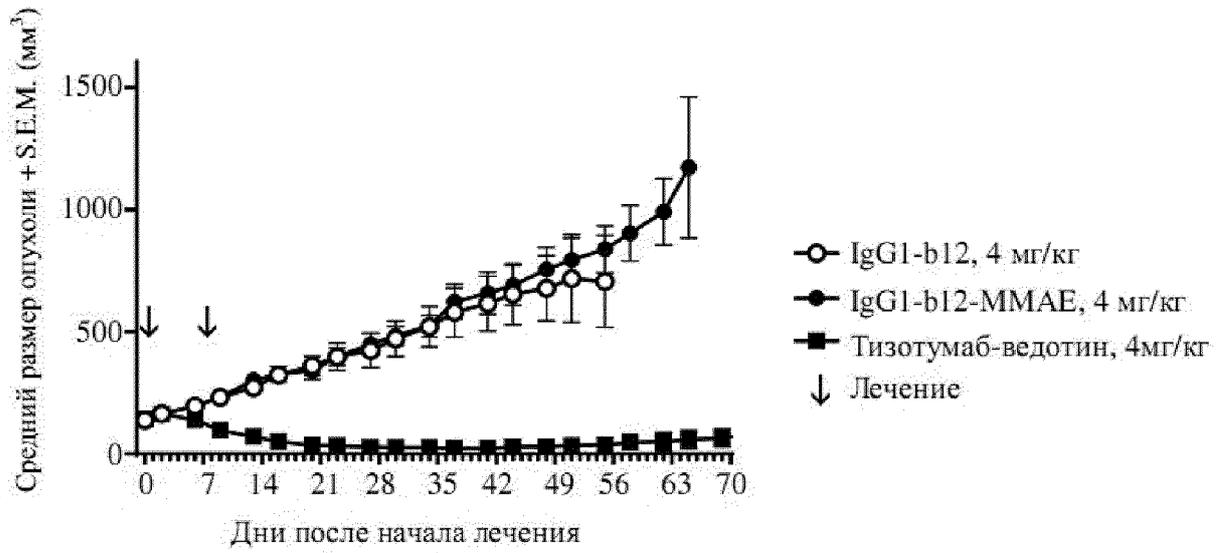


Фиг. 7

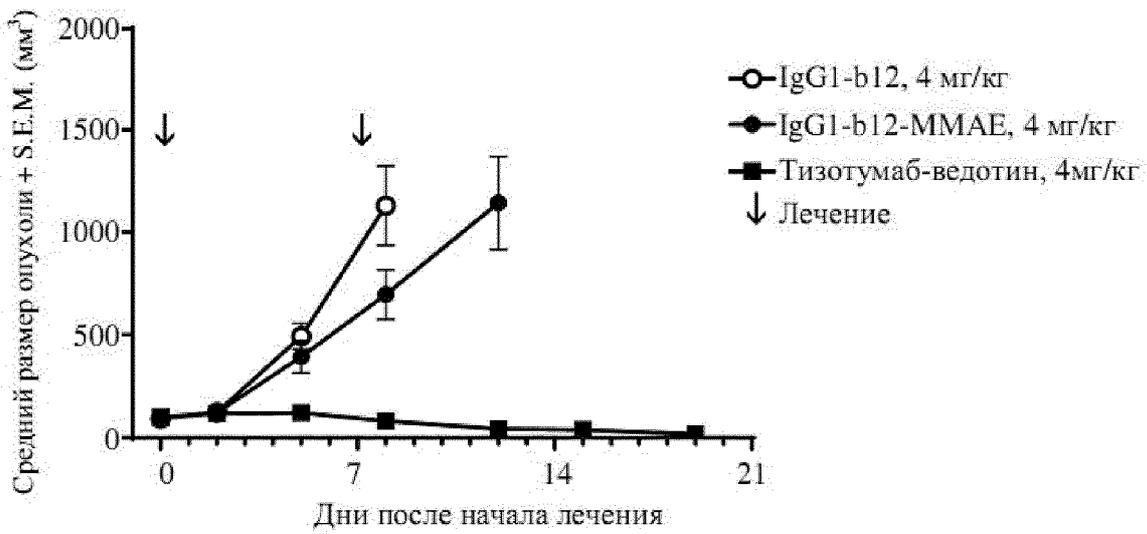
Размер опухоли у отдельных мышей, день 31



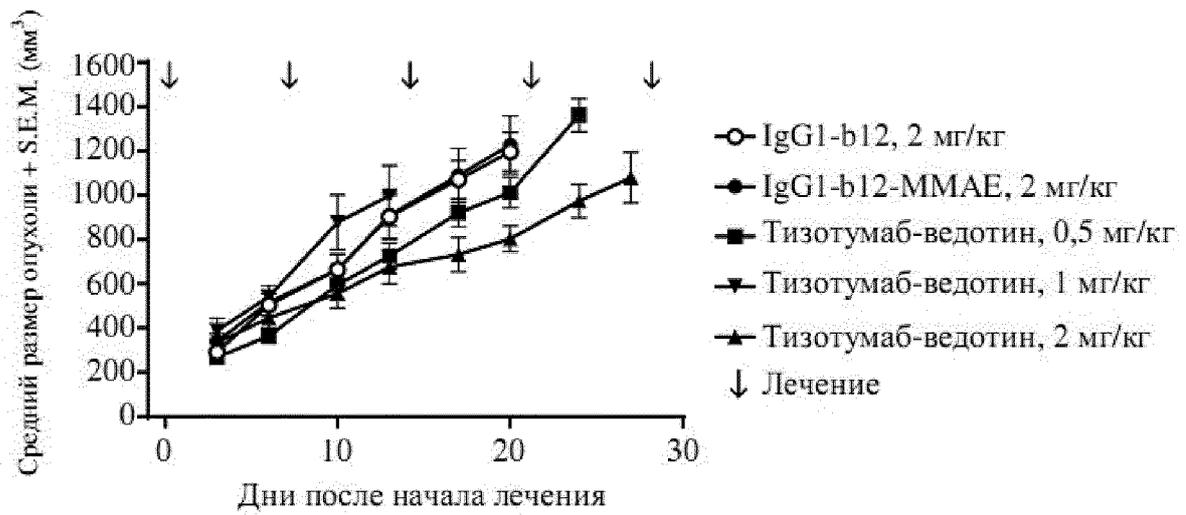
Фиг. 8



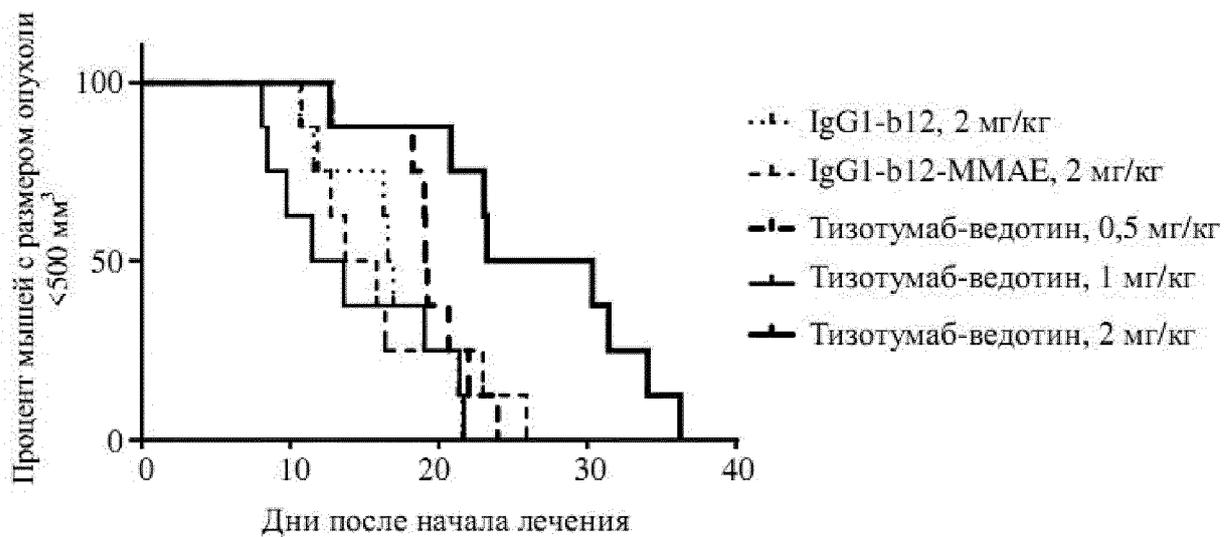
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

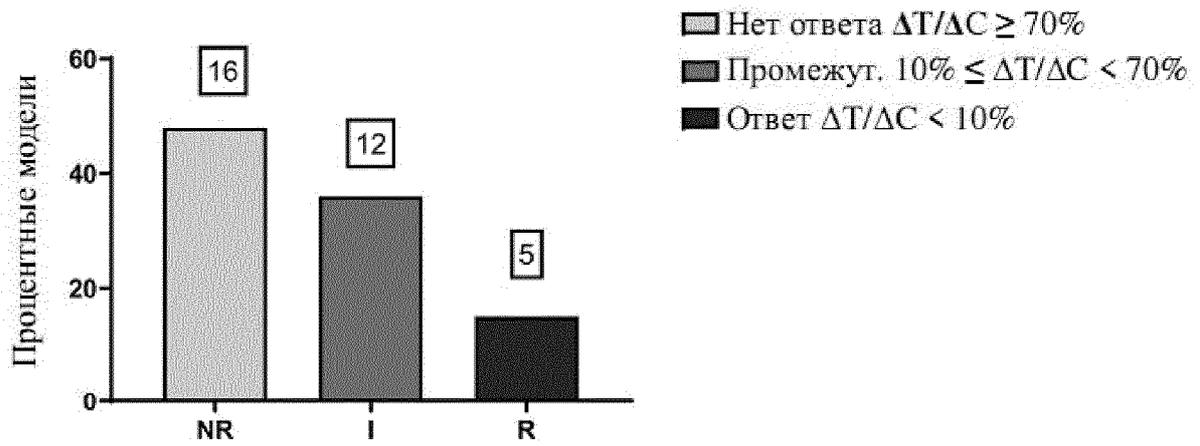


Фиг. 12



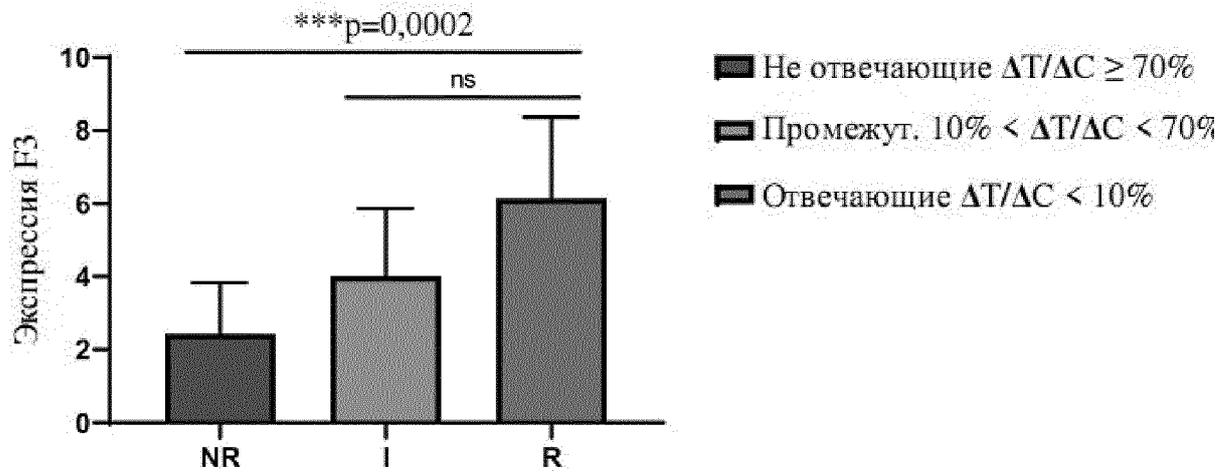
Фиг. 13

TV эффективность в мышинных моделях CRC PDX



Фиг. 14

Экспрессия мРНК против эффективности



Фиг. 15