

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092448** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.03.05**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.04.10**

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

---

(54) **AXL-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) **62/655,417**

(32) **2018.04.10**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2019/059171**

(87) **WO 2019/197506 2019.10.17**

(71) Заявитель:  
**ГЕНМАБ А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Янмат Мартен, Брей Эстер (NL),  
Форсман Ульф (DE), Ахмади  
Тахамтан (US), Босхёйзен Юлиа,  
Пепер Данил, Пенхева Нора (NL)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к анти-AXL антителам, иммуноконъюгатам и композициям для лечения рака, который устойчив к лечению ингибитором рецептора 1 запрограммированной гибели клеток/лиганда 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1/PD-L1).

**202092448**  
**A1**

**202092448**

**A1**

## **AXL-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к применению антител, связывающих AXL, иммуноконъюгатов и композиций, содержащих такие антитела или иммуноконъюгаты; в частности, применение указанных антител и иммуноконъюгатов для лечения пациентов, которые не ответили на лечение анти-PD-1/PD-L1 или не отвечали удовлетворительно на такое лечение.

### **Предшествующий уровень техники**

AXL представляет собой трансмембранный белок размером 104–140 кДа, который принадлежит к подсемейству TAM рецепторных тирозинкиназ (RTK) млекопитающих и обладает способностью к трансформации (Passez et al., 2014). Внеклеточный домен AXL состоит из комбинации двух мембранно-дистальных N-концевых иммуноглобулиновых (Ig)-подобных доменов (домены Ig1 и Ig2) и двух мембрано-проксимальных фибронектиновых повторов типа III (FNIII) (домены FN1 и FN2) (Passez et al., 2014). Об усилении или *de novo* экспрессии AXL сообщалось при различных формах рака, включая рак желудка, предстательной железы, яичников и легкого (Passez et al., 2014).

AXL может быть активирован при связывании с его лигандом, витамин K-зависимым фактором блокировки роста 6 (Gas6). Связывание Gas6 с AXL приводит к димеризации AXL, аутофосфорилированию и последующей активации внутриклеточных сигнальных путей, таких как PI3K/AKT, митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), STAT и каскады NF-κB (Leconet et al., 2013). В раковых клетках экспрессия AXL связана с подвижностью, инвазией, миграцией опухолевых клеток и участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе (EMT) (Linger et al., 2010).

Направленное ингибирование AXL и/или его лиганда Gas6 может быть эффективным в качестве противоопухолевой терапии с использованием, например, низкомолекулярных веществ или анти-AXL антител (Linger et al., 2010). Описаны анти-AXL антитела, которые ослабляют рост ксенотрансплантата NSCLC и рака молочной железы *in vivo* путем подавления экспрессии рецепторов, уменьшения пролиферации опухолевых клеток и индукции апоптоза (Li et al., 2009; Ye et al., 2010 (a); WO 2011/159980, Genentech). Сообщалось также о различных других анти-AXL антителах (Leconet et al., 2013; Iida et al., 2014; WO 2012/175691, INSERM; WO 2012/175692, INSERM; WO 2013/064685, Pierre Fabré Medicaments; WO 2013/090776, INSERM; WO

2009/063965, Chugai Pharmaceuticals и WO 2010/131733), включая ADC на основе анти-AXL антитела и димера пирролобензодиазепина (PBD) (WO 2014/174111, Pierre Fabré Medicament и Spirogen Sarl).

Белок 1 программируемой смерти (PD-1) - это мембранный белок I типа, состоящий из 268 аминокислот. PD-1 является представителем расширенного семейства CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток, и предполагается, что PD-1 и его лиганды отрицательно регулируют иммунные ответы. PD-L1 является лигандом для PD1; он высоко экспрессируется при некоторых формах рака, и роль PD1 в уклонении рака от иммунного надзора хорошо известна. Недавно был разработан ряд средств иммунотерапии рака, нацеленных на PD-1 и/или PDL-1 (Sunshine & Taube, 2015). Несмотря на то, что терапия ингибиторами PD1/PD-L1 была заявлена как одна из наиболее эффективных доступных противораковых иммунотерапий, было показано, что до 60% пациентов, получающих такую терапию, проявляют первичную резистентность. Кроме того, также сообщалось о развитии приобретенной устойчивости у пациентов с меланомой с объективным ответом на терапию анти-PD1 (O'Donnell et al., 2016). Поскольку мало что известно о механизмах, ответственных за резистентность у пациентов, получающих терапию анти-PD1, для таких пациентов доступно мало эффективных терапевтических вариантов.

Следовательно, существует потребность в улучшенных способах лечения рака, которые, согласно прогнозам, являются или станут резистентными к лечению ингибиторами PD-1/PD-L1.

### **Сущность изобретения**

Целью настоящего изобретения является обеспечение терапии рака у объектов с резистентностью или объектов, которые, согласно прогнозам, будут или станут резистентными к лечению, взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и лигандом рецептора PD-1.

В первом аспекте изобретение относится к антителу, связывающемуся с AXL человека, или к конъюгату антитело-лекарственное средство (ADC), содержащему указанное антитело, для применения при лечении рака у объекта, где

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

Во втором аспекте изобретение относится к антителу, связывающемуся с AXL человека, или к конъюгату антитело-лекарственное средство (ADC), содержащему связывание антитела с AXL человека, для применения при изготовлении лекарственного средства для лечения рака у объекта, при этом

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

Третий аспект изобретения обеспечивает способ лечения рака у объекта, при этом указанный рак

- является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным к;
- не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- рецидивировал после или согласно прогнозу будет рецидивировать после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом. Способ включает введение указанному объекту терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с AXL человека, или конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), содержащего антитело, связывающееся с AXL человека.

### **Подписи к чертежам**

Фигура 1. Противоопухолевая эффективность IgG1-AXL-107-vcMMAE в модели ксенотрансплантата меланомы SkMel147 в присутствии опухолеспецифических человеческих Т-клеток, как описано в Примере 5. Средний размер опухоли после инъекции мышам контрольных Т-клеток или MART-1 Т-клеток в комбинации с IgG1-b12-vcMMAE (Ctrl ADC), IgG1-AXL-107-vcMMAE или IgG1-b12-vcMMAE и анти-PD-1 (пембролизумаб). Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего (SEM).

Фигура 2. График Каплана-Мейера, показывающий выживаемость (размер опухоли > 500 мм<sup>3</sup>) мышей в различных группах в модели SkMel147, как описано в Примере 5.

Фигура 3. Размер опухоли у выбранных мышей из модели ксенотрансплантата меланомы SkMel147, которых последовательно обрабатывали IgG1-AXL-107-vcMMAE, как описано в Примере 5. Размер опухоли у мышей, первоначально инъецированных (А)

контрольными Т-клетками и контрольными ADC (n = 5), (B) Т-клетками MART-1 и контрольными ADC (n = 2) и (C) Т-клетками MART-1, контролем ADC и анти-PD-1 (n = 2) и обработанных 4 мг/кг IgG1-AXL-107-vcMMAE в день, указанный стрелкой. Размер опухоли на мышь наносили на график.

Фигура 4. Противоопухолевая эффективность IgG1-AXL-107-vcMMAE в модели BLM ксенотрансплантата меланомы в присутствии опухолеспецифических Т-клеток человека, как описано в Примере 6. Средний размер опухоли после инъекции мышам контрольных Т-клеток или MART-1 Т-клеток в комбинации с IgG1-b12-vcMMAE (Ctrl ADC), IgG1-AXL-107-vcMMAE или IgG1-b12-vcMMAE и анти-PD-1 (пембролизумаб). Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего (SEM).

Фигура 5. График Каплана-Мейера, показывающий выживаемость (размер опухоли > 500 мм<sup>3</sup>) мышей в различных группах в модели BLM, как описано в Примере 6.

Фигура 6: Дизайн фазы 2 исследования, включая повышение и увеличение дозы.

Фигура 7: Схема режима дозирования 1Q3W: Дозирование каждые 3 недели.

Фигура 8: Схема режима дозирования 3Q4W: еженедельное дозирование в течение 3 недель с последующей неделей без лечения.

Фигура 9: Снимки поражений у объекта 403.

## **Подробное описание**

### *Определения*

В первом аспекте настоящее изобретение относится к антителу, связывающемуся с AXL человека, или к конъюгату антитело-лекарственное средство (ADC), содержащему антитело, связывающееся с AXL человека, как определено в любом аспекте или воплощении в настоящем документе, для применения при лечении рака у объекта. В частности, антитело или ADC предназначены для лечения рака, при котором предыдущее лечение не было эффективным.

Термин «AXL» или «Axl» в контексте настоящего описания относится к белку под названием AXL, который также обозначается как UFO или JTK11, белок из 894 аминокислот с молекулярной массой 104-140 кДа, который является частью подсемейства тирозинкиназ (RTK) рецепторов TAM млекопитающих. Молекулярная масса варьирует из-за потенциальных различий в гликозилировании белка. Белок AXL состоит из двух внеклеточных иммуноглобулиноподобных (Ig-подобных) доменов на N-конце белка, двух проксимальных к мембране внеклеточных доменов фибронектина типа III (FNIII), трансмембранного домена и внутриклеточного киназного домена. AXL активируется при связывании его лиганда Gas6, лиганд-независимыми гомофильными взаимодействиями между внеклеточными доменами AXL, аутофосфорилированием в присутствии активных

форм кислорода (Korshunov et al., 2012) или трансактивацией через EGFR (Meyer et al., 2013), и аберрантно экспрессируется в нескольких типах опухолей. У человека белок AXL кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO: 130 (белок AXL человека: Swissprot P30530). Для белка AXL яванского макака см. учетный номер Genbank HB387229.1 (SEQ ID NO: 147).

Используемый в данном документе термин «антитело» предназначен для обозначения молекулы иммуноглобулина, фрагмента молекулы иммуноглобулина или производного любого из них, которые обладают способностью специфически связываться с антигеном при типичных физиологических и/или опухолеспецифических условиях с периодом полувыведения равным значительным периодам времени, например, по меньшей мере, около 30 минут, по меньшей мере, около 45 минут, по меньшей мере, около одного часа, по меньшей мере, около двух часов, по меньшей мере, около четырех часов, по меньшей мере, около 8 часов, по меньшей мере, около 12 часов, около 24 часов или более, около 48 часов или более, около 3, 4, 5, 6, 7 или более дней и т.д., или любого другого соответствующего функционально определенного периода (например, времени, достаточного для индукции, стимуляции, усиления и/или модулирования физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном и/или временем, достаточным для интернализации антитела). Связывающая область (или связывающий домен, который может использоваться в данном документе, оба имеют одинаковое значение), которая взаимодействует с антигеном, включает переменные области как тяжелой, так и легкой цепей молекулы иммуноглобулина. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты системы комплемента, такие как C1q, первый компонент в классический путь активации комплемента. Как указано выше, используемый в данном документе термин «антитело», если не указано иное или явно не противоречит контексту, включает фрагменты антитела, которые сохраняют способность специфически взаимодействовать, например, связываться с антигеном. Было показано, что антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена с помощью фрагментов полноразмерного антитела. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антитело», включают (i) Fab' или Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1, или моновалентное антитело, как описано в WO 2007/059782; (ii) фрагменты F(ab')<sub>2</sub>, двухвалентные фрагменты, содержащие два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий

по существу из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий по существу из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb (Ward et al., 1989), который по существу состоит из домена VH и также называется доменным антителом (Holt et al., 2003); (vi) антитела верблюдовых или нанотела (Revetts et al., 2005) и (vii) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR). Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с использованием рекомбинантных способов с помощью синтетического линкера, который позволяет создавать их в виде единой белковой цепи, в которой пара областей VL и VH образуют моновалентные молекулы (известные как одноцепочечные антитела или одноцепочечные Fv (scFv), см., например, Bird et al. (1988) и Huston et al. (1988). Такие одноцепочечные антитела охвачены термином антитело, пока не определено иное или очевидно не указано контекстом. Хотя такие фрагменты, как правило, включены в обозначение антитела, они все вместе или по отдельности представляют собой уникальные признаки настоящего изобретения, демонстрирующие различные биологические свойства и применимость. Эти и другие применяемые антительные фрагменты в контексте настоящего изобретения обсуждаются далее в данном документе. Также следует понимать, что термин антитело, если не указано иное, также включает поликлональные антитела, моноклональные антитела (mAb), антителоподобные полипептиды, такие как химерные антитела и гуманизированные антитела, а также «фрагменты антител» или «их фрагменты», сохраняющие способность специфического связывания с антигеном (антигенсвязывающие фрагменты), полученные с помощью известных методов, таких как ферментативное расщепление, пептидный синтез и рекомбинантные методы, и сохраняющие способность конъюгировать с токсином. Полученное антитело может обладать любым изотипом.

Термин «ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом» в широком смысле относится к любому агенту, который является агентом, который способен ингибировать (например, уменьшать или отменять) взаимодействие между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1), таким как рецептор 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) человека и, по меньшей мере, одним из его лигандов. В частности, этот термин включает такой агент, который способен снижать или отменять любой из ответов на активацию рецептора PD-1, включая ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов, выживание и эффекторные функции (цитотоксичность, высвобождение цитокинов), индукцию апоптоза опухолеспецифических Т-клеток, стимулирование дифференцировки CD4 + Т-клеток в регуляторные Т-клетки Foxp3+ и/или резистентность опухолевых клеток к атаке

цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

Термин «ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом» также включает обычно используемый термин «ингибитор PD-1/PD-L1».

Термин «специфичный для блокировки роста б» или «Gasб» в контексте настоящего описания относится к белку из 721 аминокислоты с молекулярной массой 75-80 кДа, который функционирует как лиганд для семейства рецепторов TAM, включая AXL. Gasб состоит из N-концевой области, содержащей несколько остатков гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), которые отвечают за специфическое взаимодействие с отрицательно заряженной фосфолипидной мембраной. Хотя домен Gla не нужен для связывания Gasб с AXL, он необходим для активации AXL. Gasб также можно назвать «лигандом AXL».

При использовании в настоящем документе в контексте антитела и лиганда Gasб или в контексте двух или более антител термин «конкурирует с» или «перекрестно конкурирует с» указывает на то, что антитело конкурирует с лигандом или другим антителом, например, «референсное» антитело при связывании с антигеном, соответственно. Пример 2 WO 2016/005593 A1 (Genmab) описывает пример того, как тестировать конкуренцию анти-AXL-антитела с AXL-лигандом Gasб. Предпочтительными референсными антителами для перекрестной конкуренции между двумя антителами являются те, которые включают область связывания, содержащую область VH и область VL антитела, обозначенного в данном документе 107, 148, 733, 154, 171, 183, 613, 726, 140, 154-M103L, 172, 181, 183-N52Q, 187, 608-01, 610-01, 613-08, 620-06 или 726-M101L, как указано в Таблице 2. Особенно предпочтительным референсным антителом является антитело, обозначенное как 107.

Термин «иммуноглобулин», используемый в данном документе, предназначен для обозначения класса структурно связанных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, которые все четыре потенциально связаны дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо изучена (см., например, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). В структуре иммуноглобулина две тяжелые цепи связаны между собой дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». В равной степени с тяжелыми цепями каждая легкая цепь обычно состоит из нескольких областей; вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначаемую в данном документе как область VL) и константной области легкой цепи. Кроме того, области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области



гипервариабельности (или гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными по последовательности и/или форме структурно определяемых петель), также их называют областями, отвечающими за комплементарность связывания (CDR), перемежаясь участками, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Последовательности CDR определены согласно IMGT (см. LeFranc et al. (1999) и Brochet et al. (2008)).

Используемый в данном документе термин «иммуноглобулиновая тяжелая цепь» или «тяжелая цепь иммуноглобулина» предназначен для обозначения одной из тяжелых цепей иммуноглобулина. Тяжелая цепь обычно состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенно обозначенной в данном документе как VH) и константной области тяжелой цепи (сокращенно обозначенной в данном документе как CH), которая определяет изотип иммуноглобулина. Константная область тяжелой цепи обычно состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3.

Используемый в данном документе термин «иммуноглобулиновая легкая цепь» или «легкая цепь иммуноглобулина» предназначен для обозначения одной из легких цепей иммуноглобулина. Легкая цепь обычно состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенно обозначаемой в данном документе как VL) и константной области легкой цепи (сокращенно обозначаемой в данном документе как CL). Константная область легкой цепи обычно состоит из одного домена, CL.

Термины «моноклональное антитело», «моноклональное Ab», «композиция моноклонального антитела», «mAb» или тому подобное в контексте настоящего описания относятся к композиции молекул антител с одним молекулярным составом. Композиция моноклонального антитела демонстрирует уникальную специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Соответственно, термин «моноклональное антитело человека» обозначает антитела, демонстрирующие уникальную специфичность связывания, и которые включают вариабельные и константные области, выделенные из зародышевых последовательностей иммуноглобулинов человека. Человеческие моноклональные антитела могут продуцироваться гибридомой, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного животного, отличного от человека, такого как трансгенная мышь, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи человека, слитую с иммортализованной клеткой.

Термин «полноразмерное антитело» при использовании в данном документе, относится к антителу (например, родительскому или вариантному антителу), которое

содержит все константные и вариабельные домены тяжелой и легкой цепей, соответствующие тем, которые обычно присутствуют в антителе дикого типа данного изотипа.

В контексте настоящего описания термин «изотип» относится к классу иммуноглобулинов (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE или IgM), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающая область» или «связывающая область» относится к области антитела, которая способна связываться с антигеном. Антиген может находиться в растворе, быть прикрепленным или связанным с поверхностью или, например, присутствовать на клетке, бактерии или вирусе. Термины «антиген» и «мишень» могут, если не противоречат контексту, использоваться взаимозаменяемо в контексте настоящего изобретения.

Термин «эпитоп» означает детерминанту белка, способную специфически связываться с антителом. Эпитопы обычно состоят из поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров или их комбинации, и обычно имеют специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Конформационные и неконформационные эпитопы различаются тем, что связывание с первым, но не со вторым, прекращается в присутствии денатурирующих растворителей. Эпитоп может содержать аминокислотные остатки, которые непосредственно участвуют в связывании, и другие аминокислотные остатки, которые непосредственно не участвуют в связывании, такие как аминокислотные остатки, которые эффективно блокируются или закрываются специфическим антигенсвязывающим пептидом (другими словами, аминокислотный остаток находится в пределах области узнавания специфического антигенсвязывающего пептида).

Используемый в данном документе термин «связывание» относится к связыванию антитела с заранее определенным антигеном или мишенью, обычно с аффинностью связывания, соответствующим  $KD$  около  $10^6$  М или меньше, например,  $10^7$  М или меньше, например, около  $10^8$  М или меньше, например, около  $10^9$  М или меньше, около  $10^{10}$  М или меньше, или около  $10^{11}$  М или даже меньше, при определении, например, с помощью технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR) в приборе BIAcore 3000, с использованием антигена в качестве лиганда и белка в качестве аналита, и связывается с заданным антигеном с аффинностью, соответствующей  $KD$ , 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 аффинность связывания с неспецифическим антигеном

(например, BSA, казеином), отличным от заранее определенного антигена или близкородственного антигена. Количество, с которым аффинность ниже, зависит от KD белка, так что, когда KD белка очень низка (то есть белок высокоспецифичен), то количество, при котором аффинность к антигену ниже, чем аффинность к неспецифическому антигену, может быть меньше, по меньшей мере, в 10 000 раз. Термин «KD» (M), используемый в данном документе, относится к константе равновесия при диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген и получается делением  $k_d$  на  $k_a$ .

Термин « $k_d$ » (с-1), используемый в данном документе, относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называется значением  $k_{off}$ .

Используемый в данном документе термин « $k_a$ » (M-1 x с-1) в контексте настоящего описания относится к константе скорости ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

Используемый в данном документе термин «KD» (M) относится к константе равновесия диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

Используемый в данном документе термин « $K_A$ » (M-1) относится к константе равновесия ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген и получается делением  $k_a$  на  $k_d$ .

Термин «интернализирован» или «интернализация» в контексте настоящего описания относится к биологическому процессу, в котором молекулы, такие как AXL-ADC, захватываются клеточной мембраной и втягиваются внутрь клетки. Это также может называться «эндоцитозом». Интернализацию антитела можно, например, оценить в соответствии с анализом, описанным в примере 16 WO 2016/005593 A1.

Термины «антитело, связывающее AXL», «AXL-антитело» или «анти-AXL-антитело» в контексте настоящего описания относятся к любому антителу, связывающему эпитоп на внеклеточной части AXL.

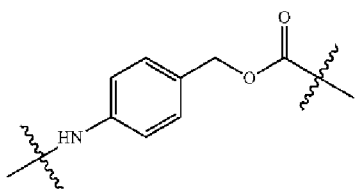
В контексте настоящего изобретения термин «ADC» относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу против AXL, которое связано с терапевтическим фрагментом, например, цитотоксическим фрагментом, как описано в настоящей заявке. Он может, например, быть соединен с помощью линкера, например, цистеина или другими способами конъюгации с другими аминокислотами. Фрагмент может, например, быть лекарственным средством или токсином или т.п.

Используемый в данном документе термин «терапевтический фрагмент» означает

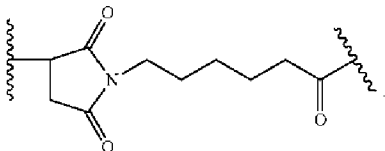
соединение, которое оказывает терапевтический или профилактический эффект при введении объекту, особенно при доставке в виде ADC, как описано в данном документе. «Цитотоксический» или «цитостатический» фрагмент представляет собой соединение, которое оказывает вредное воздействие на клетки (например, убивает). Некоторые цитотоксические или цитостатические фрагменты для применения в ADC являются гидрофобными, что означает, что они не обладают растворимостью в воде или имеют лишь ограниченную растворимость, например, 1 г/л или менее (очень мало растворимы), например, 0,8 г/л или менее, например, 0,6 г/л или меньше, например, 0,4 г/л или меньше, например, 0,3 г/л или меньше, например, 0,2 г/л или меньше, например, 0,1 г/л или меньше (практически нерастворим). Примеры гидрофобных цитотоксических или цитостатических групп включают, без ограничения указанным, определенные ингибиторы микротубулина, такие как ауристатин и его производные, например, MMAF и MMAE.

Аббревиатура «MMAE» относится к монометилауристатину E.

Аббревиатура «PAV» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



Аббревиатура «MC» относится к удлинителю малеимидакапроилу:



«Лечение» относится к введению эффективного количества терапевтически активного соединения, как описано в данном документе, объекту с целью ослабления, улучшения, купирования или искоренения (излечения) симптомов или болезненных состояний у объекта.

Используемый в данном документе термин «объект» обычно означает человека, которому вводят антитело, связывающееся с AXL, или ADC, содержащее такое антитело, и который может получить пользу от введения антитела, связывающегося с AXL или ADC, содержащего такое антитело, включая, например, пациентов-люди, у которых диагностирован рак, которое можно прямо или опосредованно лечить уничтожением экспрессирующих AXL клеток.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» обозначает количество, эффективное в такой дозировке и в течение таких периодов

времени, которые необходимы для достижения искомого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество AXL-ADC может варьировать в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и масса индивидуума, а также способность AXL-ADC вызывать искомый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты AXL-ADC перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

При использовании в данном документе термин «резистентные», злокачественные опухоли, опухоли и т.п. означает злокачественную опухоль или опухоль у объекта, которые не реагируют на лечение терапевтическим агентом с самого начала лечения (в настоящем документе обозначается как «нативная резистентность») или первоначально ответила на лечение терапевтическим агентом, но стала невосприимчивой или менее восприимчивой к терапевтическому агенту после определенного периода лечения (в настоящем документе обозначается как «приобретенная резистентность»), что привело к прогрессирующему заболеванию. В случае солидных опухолей начальная стабилизация заболевания также представляет собой начальную реакцию. Другие индикаторы устойчивости включают рецидив рака, увеличение опухолевой нагрузки, вновь выявленные метастазы и т.п., несмотря на лечение терапевтическим агентом. Специалист в данной области может определить, являются ли опухоль или рак резистентными к терапевтическому агенту или имеют высокую тенденцию к развитию резистентности. Например, Национальная всеобщая онкологическая сеть (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) и Европейское общество медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO, [www.esmo.org/Guidelines](http://www.esmo.org/Guidelines)) предоставляют рекомендации по оценке того, поддается ли лечению конкретный вид рака.

В данном контексте рак, который, согласно прогнозам, является резистентным к терапевтическому агенту или становится резистентным к нему, представляет собой рак, который, как известно, связано с высокой тенденцией и/или частотой появления или который становится резистентным или рефрактерным к лечению терапевтическим агентом или к классу лекарственных средств, к которому относится терапевтический агент. Аналогичным образом, рак, который согласно прогнозам, не реагирует на лечение терапевтическим агентом, представляет собой рак, который, как известно, связано с высокой тенденцией и/или частотой неэффективности лечения терапевтическим агентом или классом лекарственного средства, к которому относится терапевтический агент. Объект, у которого прогнозируется рецидив после лечения терапевтическим агентом, является пациентом с раком, который известно как ассоциируемым с высокой тенденцией

и/или частотой рецидивов после лечения терапевтическим агентом или классом лекарственных средств, к которым относится терапевтический агент.

Настоящее изобретение также обеспечивает, в одном воплощении, применение антител, содержащих функциональные варианты области VL, области VH или одной или нескольких CDR антител, описанных в данном документе. Функциональный вариант VL, VH или CDR, используемый в контексте анти-AXL антитела, по-прежнему позволяет антителу сохранять, по меньшей мере, значительную часть (по меньшей мере, около 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 95% или более) аффинности/авидности и/или специфичности/селективности родительского антитела, и в некоторых случаях такое анти-AXL антитело может быть связано с большей аффинностью, селективностью и/или специфичностью, чем исходное антитело.

Такие функциональные варианты, как правило, сохраняют существенную идентичность последовательности с родительским антителом. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, общих для последовательностей (т.е. % гомологии = количество идентичных положений/общее количество положений  $\times$  100), с учетом количества разрывов и длины каждого разрыва, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть выполнено с использованием математического алгоритма, описанного в неограничивающих примерах ниже.

Термин «изотип», используемый в данном документе, относится к классу иммуноглобулинов (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE или IgM) или любым его аллотипам, таким как IgG1m (za) и IgG1m (f) который кодируется генами константной области тяжелой цепи. Кроме того, каждый изотип тяжелой цепи можно комбинировать с легкой цепью каппа ( $\kappa$ ) или лямбда ( $\lambda$ ).

Термин «полноразмерное антитело» при использовании в данном документе, относится к антителу (например, родительскому или вариантному антителу), которое содержит все константные и переменные домены тяжелой и легкой цепей, соответствующие тем, которые обычно присутствуют в антителе дикого типа данного изотипа. Полноразмерное антитело по настоящему изобретению может быть получено способом, включающим стадии (i) клонирования последовательностей CDR в подходящий вектор, содержащий полные последовательности тяжелой цепи и полную последовательность легкой цепи, и (ii) экспрессию полных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи в подходящих системах экспрессии. Специалист в данной области

знает, как получить полноразмерное антитело, начиная либо с последовательностей CDR, либо с последовательностей полной вариабельной области. Таким образом, квалифицированный специалист должен знать, как получить полноразмерное антитело для применения согласно настоящему изобретению.

Процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями может быть определен с помощью программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступный на <http://www.gcg.com>), с использованием матрицы NWSgapdna.CMP, массы штрафа за открытие разрыва 40, 50, 60, 70 или 80 и штрафа за продолжение разрыва 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Идентичность в процентах между двумя нуклеотидными или аминокислотными последовательностями также может быть определена с использованием алгоритма E. Meyers и W. Miller, *Comput. Appl. Biosci* 4, 11-17 (1988)), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы остатка веса PAM120, штрафа за продолжение разрыва 12 и штрафа за разрыв 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с помощью алгоритма Needleman и Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48, 444-453 (1970)), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG (доступен на <http://www.gcg.com>), с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, и штрафа за открытия разрыва 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафа за продолжение разрыва 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Термин «аминокислотная замена» охватывает замену любой одной или других девятнадцати природных аминокислот или других аминокислот, таких как неприродные аминокислоты. Например, аминокислота может быть заменена другой консервативной или неконсервативной аминокислотой. Аминокислотные остатки также можно разделить на классы, определяемые альтернативными физическими и функциональными свойствами. Таким образом, классы аминокислот могут быть отражены в одном или обоих следующих списках:

Аминокислотный остаток консервативного класса:

|                                     |                |
|-------------------------------------|----------------|
| Кислотные остатки:                  | D и E          |
| Основные остатки:                   | K, R и H       |
| Гидрофильные незаряженные остатки:  | S, T, N и Q    |
| Алифатические незаряженные остатки: | G, A, V, L и I |
| Неполярные незаряженные остатки:    | C, M и P       |
| Ароматические остатки:              | F, Y и W       |

Альтернативные физические и функциональные классификации аминокислотных остатков:

|   |   |
|---|---|
| Остатки, содержащие спиртовые группы:       | S и T                                   |
| Алифатические остатки:                      | I, L, V, и M                            |
| Циклоалкенил-ассоциированные остатки:       | F, H, W, и Y                            |
| Гидрофобные остатки:                        | A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W, и Y |
| Отрицательно заряженные остатки:            | D и E                                   |
| Полярные остатки:                           | C, D, E, H, K, N, Q, R, S, и T          |
| Положительно заряженные остатки:            | H, K, и R                               |
| Небольшие остатки:                          | A, C, D, G, N, P, S, T, и V             |
| Очень мелкие остатки:                       | A, G, и S                               |
| Остатки, участвующие в формировании изгиба: | A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P, и T |
| Гибкие остатки:                             | Q, T, K, S, G, P, D, E, и R             |

Термины «лиофилизированный» и «сублимированный» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к материалу, который дегидратируется сначала замораживанием, а затем снижением окружающего давления, чтобы позволить замороженной воде в материале сублимироваться.

Используемый в данном документе термин «буфер» обозначает фармацевтически приемлемый буфер. Термин «буфер» охватывает те агенты, которые поддерживают значение pH раствора, например, в приемлемом диапазоне, и включает, без ограничения указанным, гистидин, цитрат, сольват, фосфат, TRIS® (трис (гидроксиметил) аминометан), углекислоту, сукцинат, гликолят и т.п., как описано в данном документе. Как правило, используемый в данном документе «буфер» имеет pKa и буферную способность, подходящие для диапазона pH от около 5 до около 7, предпочтительно от около 5,5 до 6,5, предпочтительно от около 5,8 до 6,2, например, около pH 6 или около pH 6,0.

Термин «объемобразующий агент» включает агенты, которые могут придавать дополнительную структуру лиофилизированному продукту (например, обеспечивать фармацевтически приемлемый осадок). Обычно используемые объемобразующие агенты включают маннит, глицин и т.п. Помимо получения фармацевтически приемлемого осадка, объемобразующие агенты также обычно придают полезные свойства лиофилизированной композиции, такие как изменение температуры разрушения, обеспечение защиты от замораживания-оттаивания, дальнейшее повышение стабильности



белка при длительном хранении и т.п. Эти агенты также могут служить модификаторами тоничности.

Используемый в данном документе термин «стабилизатор» включает агенты, которые обеспечивают стабильность белка, например, выступающие в качестве криопротектора во время замораживания и/или лиопротектора во время процесса (сублимационной) сушки или «дегидратации». Подходящие стабилизаторы включают невосстанавливающие сахара или сахариды и сахарные спирты, такие как сахароза, трегалоза, маннит, ксилит и т.п., а также аминокислоты, такие как глицин, аланин и лизин. Стабилизаторы могут также служить в качестве наполнителей, агентов, модифицирующих тоничность и/или повышающих вязкость.

«Поверхностно-активное вещество», используемое в данном документе, представляет собой соединение, которое обычно используется в фармацевтических составах для предотвращения адсорбции лекарственного средства на поверхности и/или агрегации. Кроме того, поверхностно-активные вещества снижают поверхностное натяжение (или межфазное натяжение) между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым телом. Например, типичное поверхностно-активное вещество может значительно снизить поверхностное натяжение, когда присутствует в очень низких концентрациях (например, 5% масс./масс. или менее, например, 3% масс./масс. или менее, например, 1% масс./масс. или менее). Поверхностно-активные вещества являются амфифильными, что означает, что они обычно состоят как из гидрофильных, так и из гидрофобных или липофильных групп и, таким образом, способны образовывать мицеллы или аналогичные самоорганизующиеся структуры в водных растворах. Известные поверхностно-активные вещества для фармацевтического применения включают моноолеат глицерина, хлорид бензетония, докюзат натрия, фосфолипиды, простые алкиловые эфиры полиэтилена, лаурилсульфат натрия и трикаприлин (анионные поверхностно-активные вещества); хлорид бензалкония, цитримид, хлорид цетилпиридиния и фосфолипиды (катионные поверхностно-активные вещества); и альфа-токоферол, моноолеат глицерина, миристиловый спирт, фосфолипиды, полуксамеры, простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, производные полиоксиэтиленового касторового масла, сложные эфиры полиоксиэтиленсорббитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстерараты, полиоксил-15-гидроксистеарат, полиоксиленглицериды, полиоксиленглицериды, полиоксиленглицериды, полисорбиленглицериды пальмитат сахарозы, стеарат сахарозы, трикаприлин и TPGS (неионные и цвиттерионные поверхностно-активные вещества).

Интересующий в данном документе «разбавитель» является фармацевтически

приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и применимым для приготовления восстановленного состава. Примеры разбавителей представляют собой жидкости, предпочтительно водные, и включают стерильную воду, бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), рН буферный раствор (например, фосфатно-солевой буферный раствор), стерильный физиологический раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

#### *Конкретные аспекты и воплощения изобретения*

В первом аспекте в настоящем изобретении предлагается связывание антитела с AXL человека или конъюгатом антитело-лекарственное средство (ADC), содержащим указанное антитело, для применения при лечении рака у объекта, при этом

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

В контексте изобретения ответ на лечение ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом, а также вопрос о том, является ли рак резистентным к такому лечению или не реагирует на него, и имеется ли место у объекта рецидив после такого лечения, может оценить специалист в данной области в соответствии с известными способами, например, рекомендациями NCCN или ESMO. В конкретном воплощении оценка может быть основана на следующих критериях (критерии RECIST v1.1):

Таблица 1 - Определение ответа (критерии RECIST v1.1)

|                             | 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% снижение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве эталона исходную сумму LD.  |
|                             | Стабильная болезнь (SD)          | Ни достаточного уменьшения размеров, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона наименьшую сумму LD с момента начала лечения. |
|                             | Прогрессирующее заболевание (PD) | ≥ 20% увеличение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму LD, зарегистрированных с момента начала  |

|                               | Категория | Критерии   |
|-------------------------------|-----------|--|
|                               |           | лечения или появления одного или нескольких 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 нескольких нецелевых поражений или/и поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.                                  |
|                               | PD        | Появление одного или нескольких новых поражений поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений.                                     |

Те же критерии могут применяться при оценке эффективности лечения антителом, связывающимся с AXL человека или ADC согласно настоящему изобретению.

Указанный лиганд PD-1 может, в частности, быть лигандом 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) или лигандом 2 запрограммированной гибели клеток (PD-L2).

Ингибитор может быть выбран из группы, состоящей из антитела, такого как моноклональное антитело, которое связывает PD-1, антитела, такого как моноклональное антитело, которое связывает PD-L1, и антитела, такого как моноклональное антитело, которое связывает PD-L2.

Онкологическим заболеванием может быть солидная опухоль, такая как метастазирующая солидная опухоль, такая как метастазирующая местно распространенная опухоль.

Антитело или ADC можно использовать в лечении, при котором рак представляет собой опухоль, выбранную из группы, состоящей из меланомы, карциномы, саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома или хондросаркома), аденомы, глиомы, гематологической опухоли и опухоли лимфоидной ткани.

Кроме того, антитело или ADC могут использоваться для лечения, при этом солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из меланомы, карциномы (такой как плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома или хондросаркома), аденомы и глиомы.

В частности, солидная опухоль может быть выбрана из группы, состоящей из

карциномы, саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), рабдомиосаркома или хондросаркома), аденомы и глиомы.

Рак может быть выбрано из группы, состоящей из рака эндометрия/шейки матки, рака легкого (такого как мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака почек, рака яичников, рака молочной железы (такого как, например, рак, отрицательный по эстрогеновому рецептору альфа, рак, положительный по эстрогеновому рецептору альфа, или тройной отрицательный рак молочной железы; т. е. рак молочной железы, отрицательный согласно тестам по рецептору эстрогена (ER-), рецептору прогестерона (PR-) и рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-)), рака пищевода, рака кожи, меланомы (например, злокачественной меланомы), рака поджелудочной железы (например, неоперабельного поздней стадии или метастазирующего рака поджелудочной железы), гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и гемобластоза (такого как лейкоз; например, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз или хронический миелоидный лейкоз).

В частности, злокачественная опухоль может быть метастазирующей солидной опухолью, отличной от меланомы.

Антитело или ADC для применения в соответствии с изобретением могут использоваться там, где у указанного объекта документально подтверждено прогрессирующее заболевание во время или после последнего предшествующего лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом. Опять же, специалист в данной области может оценить, имеет ли объект задокументированное прогрессирующее заболевание, согласно известным способам; например, рекомендациям NCCN или ESMO. Оценка, в частности, может быть основана на критериях RECIST, изложенных в таблице 1 выше.

Антитело или ADC могут, в частности, использоваться для лечения объектов, у которых резистентность к лечению ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом связана с повышенной экспрессией AXL.

В отношении настоящего изобретения ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом может быть выбран из группы, состоящей из Опдиво/Ниволумаб (Bristol-Myers Squibb),

Кейтруда/пембролизумаб (Merck & Co), Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune), BGB-A317 (BeiGene), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesarо/AnaptysBio), CBT-501/генолимзумаб (Genor Bio/CBT Pharma), PF- 06801591 (Pfizer), JS-001 (Shanghai Junshi Bio), SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp), PDR001 (Novartis), BCD-100 (BioCad), AGEN2034 (Agenus), IBI-308 (Innovent Biologics), BI-754091 (Boehringer Ingelheim).

Кроме того, согласно изобретению ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом может быть выбран из группы, состоящей из Тецентрик/RG7446; MPDL-3280A, атезолизумаб (Roche), Имфинзи/MEDI-4736/дурвалумаб (AstraZeneca), Бавенцио/MSB-0010718C/авелумаб (Merck Serono/Pfizer), KN-035- (3DMed/Alphamab Co), CX-072 (CytomX), LY-3300054 (Eli Lilly), MSB0011359C\*/M-7824 (Merck KGaA), FAZ053 (Novartis), SHR-1316 (Atridia), и CA-170 (Aurigene/Curis).

Связывание антитела с AXL человека или указанным ADC может быть предоставлено объекту в виде монотерапии.

Альтернативно, связывание антитела с AXL человека или указанным ADC может быть предоставлено объекту как часть комбинированной терапии.

ADC, используемый согласно изобретению, может содержать терапевтический фрагмент, который представляет собой цитотоксический агент, химиотерапевтическое лекарственное средство или радиоизотоп, связанный с антителом, необязательно с помощью линкера.

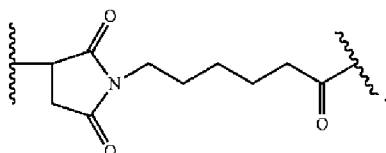
В ADC, используемом согласно изобретению, терапевтический фрагмент может быть цитотоксическим агентом, необязательно связанным с ADC с помощью линкера.

Цитотоксический агент может быть связан со связыванием антитела с AXL человека с помощью расщепляемого линкера, такого как N-сукцинимидил-4- (2-пиридилдитио) пентаноат (SSP), малеимидокапроил-валин-цитруллин-п-аминобензилоксикарбонил (mc-vc- PAB) или AV-1 K-lock валин-цитруллин.

В частности, цитотоксический агент может быть связан со связыванием антитела с AXL человека с помощью нерасщепляемого линкера, такого как сукцинимидил-4 (N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (MCC) или малеимидокапроил (MC).

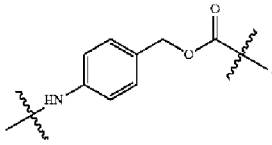
Предпочтительно линкер имеет формулу –MC-vc-PAB-, где

а) MC представляет собой:



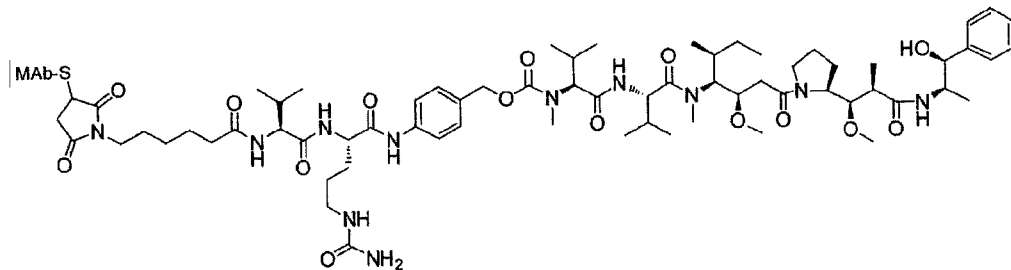
б) *vc* представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

в) PAB представляет собой:



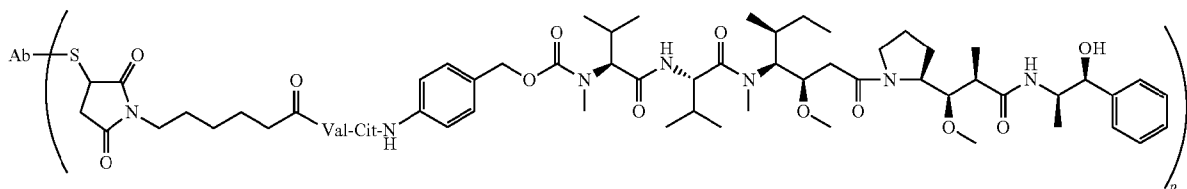
Цитотоксический агент может быть выбран из группы, состоящей из нацеленных на ДНК агентов, например, ДНК-алкиляторы и сшивающие агенты, такие как калихеамицин, дуокармицин, рахелмицин (CC-1065), пирроло [2,1-с] [1,4] бензодиазепины (PBD) и индолинобензодиазепин (IGN); агенты, нацеленные на микротрубочки, такие как дуостатин, такой как дуостатин-3, ауристин, такой как монометилауристин E (MMAE) и монометилауристин F (MMAF), аналоги пептида ауристина, доластатин, майтанзин, N(2') - деацетил-N(2')-(3-маркапто-1-оксопропил) майтанзин (DM1) и тубулизин, паклитаксел, доцетаксел, винбластин, винкрестин, винорелбин, майтансаноиды, тубулизины; и аналоги нуклеозидов; или их аналоги, производные или пролекарства.

Цитотоксический агент монометилауристин E (MMAE) может быть связан с антителом через линкер валин-цитруллин (VC) и линкер малеимидокапроил (MC), где комбинация цитотоксического агента и линкеров имеет химическую структуру;



где MAb представляет собой антитело.

В конкретных воплощениях линкер присоединен к MMAE (*vc*MMAE), где *vc*MMAE представляет собой:

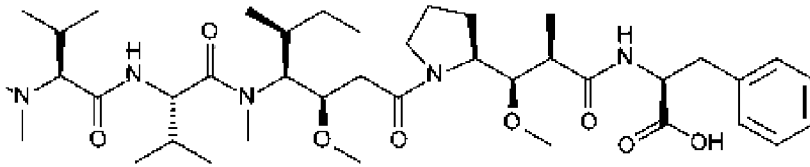


Ab-MC-vc-PAB-MMAE (*vc*MMAE)

где *p* обозначает число от 1 до 8, S обозначает сульфгидрильный остаток антитела, а Ab обозначает антитело или антигенсвязывающие фрагменты. В частности, *p* может быть равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Предпочтительно *p* равно 4.

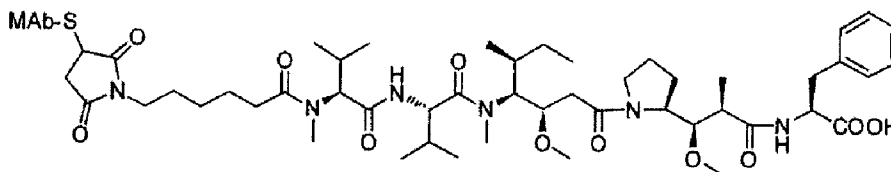
Среднее значение  $r$  в популяции конъюгата антитело-лекарственное средство может, в частности, составлять около 1, например, 1; около 2, например, 2; около 3, например, 3; около 4, например, 4; около 5, например, 5; около 6, например, 6; около 7, например, 7, или около 8, например, 8. Предпочтительно среднее значение  $r$  в популяции конъюгата антитело-лекарственное средство составляет около 4, например, 4.

В частности, цитотоксическим агентом может быть монометилауристин F (MMAF);



где антитело связано с MMAF у азота (N) в левой части химической структуры, указанной выше, с помощью соответствующего линкера.

В одном воплощении цитотоксический агент монометилауристин F (MMAF) связан с антителом через малеимидокапроил (mc) -линкер, где комбинация цитотоксического агента и линкера имеет химическую структуру;



где MAb представляет собой антитело.

В ADC для применения согласно изобретению может быть ADC, где

- (a) линкер является расщепляемым, и цитотоксический агент обладает способностью уничтожать «свидетелей»;
- (b) линкер является расщепляемым, и цитотоксический агент не обладает способностью уничтожать «свидетелей»;
- (c) линкер не расщепляется, и цитотоксический агент обладает способностью уничтожать «свидетелей»; или
- (d) линкер не расщепляется, и цитотоксический агент не обладает способностью уничтожать «свидетелей».

В контексте настоящего изобретения термин «способность уничтожать «свидетелей»» может использоваться взаимозаменяемо с «эффектом убийства «свидетелей»», «уничтожать «свидетелей»» или «цитотоксичность по отношению к «свидетелям»». Эти термины относятся к эффекту, при котором цитотоксический агент,

который конъюгирован с антителом посредством расщепляемого или нерасщепляемого линкера, обладает способностью диффундировать через клеточные мембраны после высвобождения из антитела и тем самым вызывать гибель соседних клеток. Когда цитотоксический агент конъюгирован с расщепляемым или нерасщепляемым линкером, это может быть либо только цитотоксический агент, либо цитотоксический агент с частью линкера, которая обладает способностью уничтожать «свидетелей». Способность диффундировать через клеточные мембраны связана с гидрофобностью цитотоксического агента или комбинации цитотоксического агента и линкера. Такие цитотоксические агенты могут быть преимущественно проницаемыми для мембраны токсинами, такими как MMAE, который высвобождается из антитела протеазами. Особенно в опухолях с гетерогенной целевой экспрессией и в солидных опухолях, где проникновение антител может быть ограничено, эффект уничтожения «свидетелей» может быть желательным.

Цитотоксический агент, который не обладает «способностью уничтожать «свидетелей»», не имеет способности диффундировать через клеточные мембраны после высвобождения из антитела. Таким образом, такие цитотоксические агенты или комбинации цитотоксического агента с линкером не смогут убивать соседние клетки после высвобождения из антитела. Не желая ограничиваться теорией, полагаем, что такие комбинации цитотоксического агента и расщепляемого или нерасщепляемого линкера убивают только клетки, экспрессирующие мишень, с которой связывается антитело.

В частности, линкером может быть mc-vc-PAB, а цитотоксическим агентом может быть MMAE.

Альтернативно линкер может быть SSP, а цитотоксический агент может быть DM1.

Цитотоксическим агентом может быть, в частности, дуостатин-3.

Что касается антитела или ADC для применения, как раскрыто в данном документе, предпочтительно, чтобы антитело, связывающееся с AXL человека, не конкурировало со специфическим для остановки роста 6 (Gas6) за связывание с AXL человека.

Кроме того, предпочтительно, чтобы максимальное связывание антител с AXL человека в присутствии Gas6 составляло, по меньшей мере, 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, например, 100% связывания в отсутствие Gas6, при определении с помощью конкурентного анализа, где конкуренция между связыванием указанного антитела с AXL человека и указанным Gas6 определяется на клетках A431, предварительно инкубированных с Gas6 и без Gas6.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, связывание антитела с AXL человека может, в частности, иметь аффинность связывания ( $K_D$ ) в диапазоне от  $0,3 \times 10^{-9}$  до  $63 \times 10^{-9}$  М с AXL человека, необязательно где аффинность



связывания измеряется с помощью биослойной интерферометрии с использованием растворимого внеклеточного домена AXL.

Связывание антитела с AXL человека может иметь скорость диссоциации от  $9,7 \cdot 10^{-5}$  до  $4,4 \cdot 10^{-3}$  с<sup>-1</sup> с AXL, при этом скорость диссоциации необязательно измеряется биослойной интерферометрией с использованием растворимого рекомбинантного внеклеточного домена AXL.

Что касается антитела или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, аминокислотная последовательность AXL человека может быть такой, как указано в SEQ ID NO: 130.

Антитело или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, может быть антителом или ADC, которое связывается с AXL яванского макака, указанного в SEQ ID NO: 147.

Антитело или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, может представлять собой антитело или ADC, где связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую область VH и область VL, выбранную из группы, состоящей из:

(a) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 36, 37 и 38, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107];

(b) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 46, 47 и 48, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 49, AAS и 50, соответственно [148];

(c) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 114, 115 и 116, соответственно, и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 117, DAS, и 118, соответственно [733];

(d) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 51, 52 и 53, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 55, GAS и 56, соответственно [154];

(e) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 51, 52 и 54, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 55, GAS и 56, соответственно [154-M103L];

(f) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 57, 58 и 59, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 60, GAS и 61, соответственно [171];

(g) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ

ID NO: 62, 63 и 64, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 65, GAS и 66, соответственно [172];

(h) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 67, 68 и 69, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 70, GAS и 71, соответственно [181];

(i) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 72, 73 и 75, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 76, ATS и 77, соответственно [183];

(j) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 72, 74 и 75, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 76, ATS и 77, соответственно [183-N52Q];

(k) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 78, 79 и 80, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 81, AAS и 82, соответственно [187];

(l) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 83, 84 и 85, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 86, GAS и 87, соответственно [608-01];

(m) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 88, 89 и 90, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 91, GAS и 92, соответственно [610-01];

(n) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 94 и 95, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 96, GAS и 97, соответственно [613];

(o) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 98, 99 и 100, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 101, DAS и 102, соответственно [613-08];

(p) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 103, 104 и 105, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 106, GAS и 107, соответственно [620-06];

(q) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 108, 109 и 110, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726];

(r) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 108, 109 и 111, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726-M101L];

(s) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 41, 42 и 43, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 44, AAS и 45, соответственно [140];

(t) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 94 и 95, соответственно, и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 128, XAS, где X представляет собой D или G, и 129, соответственно [613/613-08];

(u) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 46, 119 и 120, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 49, AAS и 50, соответственно [148/140];

(v) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 123, 124 и 125, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 60, GAS и 61, соответственно [171/172/181]; и

(w) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 121, 109 и 122, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726/187]; и

(x) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 126 и 127, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 96, GAS и 97, соответственно [613/608-01/610-01/620-06].

В частности, антитело или ADC для применения, предусмотренного в данном документе, может быть антителом или ADC, где связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую

(a) область VH, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 36, 37 и 38 соответственно, и

(b) область VL, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107].

Кроме того, антитело или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, может быть антителом или ADC, где связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую область VH и область VL, выбранную из группы, состоящей из:

(a) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 1, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID





No: 22 [608-01];

(p) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 23, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 24 [610-01];

(q) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 27, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 28 [613-08];

(r) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 29, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 30 [620-06]; и

(s) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 32, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 33 [726-M101L].

Кроме того, антитело или ADC для применения, как раскрыто в настоящей заявке, может быть антителом или ADC, где, по меньшей мере, одна связывающая область антитела включает область VH и область VL, выбранную из группы, состоящей из:

(a) области VH, содержащей SEQ ID No: 1, и области VL, содержащей SEQ ID No: 2 [107];

(b) области VH, содержащей SEQ ID No: 5, и области VL, содержащей SEQ ID No: 6 [148];

(c) области VH, содержащей SEQ ID No: 34, и области VL, содержащей SEQ ID No: 35 [733]

(d) области VH, содержащей SEQ ID No: 7, и области VL, содержащей SEQ ID No: 9 [154];

(e) области VH, содержащей SEQ ID No: 10, и области VL, содержащей SEQ ID No: 11 [171];

(f) области VH, содержащей SEQ ID No: 16, и области VL, содержащей SEQ ID

No: 18 [183];

(g) области VH, содержащей SEQ ID No: 25, и области VL, содержащей SEQ ID No: 26 [613];

(h) области VH, содержащей SEQ ID No: 31, и области VL, содержащей SEQ ID No: 33 [726];

(i) области VH, содержащей SEQ ID No: 3, и области VL, содержащей SEQ ID No: 4 [140];

(j) области VH, содержащей SEQ ID No: 8, и области VL, содержащей SEQ ID No: 9 [154-M103L];

(k) области VH, содержащей SEQ ID No: 12, и области VL, содержащей SEQ ID No: 13 [172];

(l) области VH, содержащей SEQ ID No: 14, и области VL, содержащей SEQ ID No: 15 [181];

(m) области VH, содержащей SEQ ID No: 17, и области VL, содержащей SEQ ID No: 18 [183-N52Q];

(n) области VH, содержащей SEQ ID No: 19, и области VL, содержащей SEQ ID No: 20 [187];

(o) области VH, содержащей SEQ ID No: 21, и области VL, содержащей SEQ ID No: 22 [608-01];

(p) области VH, содержащей SEQ ID No: 23, и области VL, содержащей SEQ ID No: 24 [610-01];

(q) области VH, содержащей SEQ ID No: 27, и области VL, содержащей SEQ ID No: 28 [613-08];

(r) области VH, содержащей SEQ ID No: 29, и области VL, содержащей SEQ ID No: 30 [620-06]; и

(s) области VH, содержащей SEQ ID No: 32, и области VL, содержащей SEQ ID No: 33 [726-M101L].

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, по меньшей мере, одна область связывания антитела, связывающегося с AXL человека, может, в частности, включать область VH, содержащую SEQ ID No: 1, и область VL, содержащую SEQ ID No: 2. [107].

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, связывание антитела с AXL человека может включать, по меньшей мере, одну область связывания, включающую область VH, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36, 37, и 38, соответственно; и область VL, содержащую

последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107].

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело может связываться с эпитопом на AXL, где эпитоп распознается любым из антител, определенных выше; в частности, антитело, имеющее область VH, как определено выше.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может, в частности, связываться с эпитопом в домене Ig1 или Ig1-подобном домене AXL, причем эпитоп включает или требует одну или несколько аминокислот, соответствующих положениям L121-Q129 или T112-Q124 AXL человека.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может связываться с эпитопом в домене Ig2 или Ig2-подобном домене AXL, где эпитоп включает или требует аминокислот, соответствующих положению D170 или комбинация D179 и одной или нескольких аминокислот, соответствующих положениям T182-R190 в AXL человека.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело может связываться с эпитопом в пределах домена FN1 или FN-подобного домена AXL человека, где эпитоп включает или требует одну или несколько аминокислот, соответствующих положениям Q272 - A287 и G297 - P301 в AXL человека.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может связываться с эпитопом в домене FN2 AXL человека, где эпитоп включает или требует аминокислот, соответствующих положениям A359, R386 и одна или несколько аминокислот, соответствующих положениям Q436 - K439 AXL человека.

Касательно антитела или ADC для применения, предусмотренного в данном документе, ACD может быть таким, который способен вызывать регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата человека SKMel-147 на мышах и/или в модели ксенотрансплантата меланомы BLM.

Модель ксенотрансплантата человека человека SKMel-147 и/или модель ксенотрансплантата меланомы BLM предпочтительно является устойчивой к лечению анти-PD-1, например, к лечению ингибитором взаимодействия между рецептором белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и его лигандом.

Модель мыши с ксенотрансплантатом человека SKMel-14 может быть создана, как описано в Примере 5 в данном документе, или по существу, как описано в Примере 5 в



данном документе.

Модель ксенотрансплантата меланомы BLM может быть создана, как описано в Примере 6 в данном документе или по существу, как описано в Примере 6 в данном документе.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может включать тяжелую цепь изотипа, выбранного из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, изотип антитела, связывающегося с AXL человека, может, в частности, быть IgG1, таким как IgG1 человека, необязательно аллотипа IgG1m (f).

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может быть моноклональным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как полноразмерное моноклональное антитело, такое как полноразмерное моноклональное антитело IgG1,к.

Антитело предпочтительно представляет собой гуманизованное или человеческое антитело.

В предпочтительных в настоящее время воплощениях антитело представляет собой энапотамаб.

В столь же предпочтительных воплощениях ADC представляет собой энапотамаб ведотин.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может быть антителом с дефицитом эффекторной функции, стабилизированным антителом IgG4 или моновалентным антителом.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, тяжелая цепь антитела, связывающегося с AXL человека, могла быть модифицирована таким образом, что вся шарнирная область была удалена.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, последовательность связывания антитела с AXL человека может быть модифицирована таким образом, чтобы она не содержала никаких акцепторных сайтов для N-связанного гликозилирования.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может быть одноцепочечным антителом.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, антитело, связывающееся с AXL человека, может быть биспецифическим антителом,

содержащим первую связывающую область антитела по любому из предшествующих п.п. и вторую связывающую область, которая связывает другие мишень или эпитоп, чем первая связывающая область.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, биспецифическое антитело, связывающееся с AXL человека, может включать первую и вторую тяжелую цепь, каждая из первой и второй тяжелой цепи включает, по меньшей мере, шарнирную область, области CH2 и CH3, где в первой тяжелой цепи, по меньшей мере, одна из аминокислот заменена в положениях, соответствующих положениям, выбранным из группы, состоящей из K409, T366, L368, K370, D399, F405 и Y407 в тяжелой цепи IgG1 человека, а во второй тяжелой цепи, по меньшей мере, одна из аминокислот заменена в положениях, соответствующих положениям, выбранным из группы, состоящей из F405, T366, L368, K370, D399, Y407 и K409 в тяжелой цепи IgG1 человека, и где замены первой и второй тяжелых цепей находятся в разных положениях.

В антителе или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, аминокислота в положении, соответствующем K409 в тяжелой цепи IgG1 человека, может быть R в первой тяжелой цепи, а аминокислота в положении, соответствующем F405 в тяжелой цепи IgG1 человека может быть L во второй тяжелой цепи или наоборот.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в составе, таком как состав, содержащий один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, стабилизаторов, объемообразующих агентов, поверхностно-активных веществ и/или разбавителей, например, в фармацевтическом составе.

Антитело или ADC для применения, представленного выше, могут, в частности, находиться в лиофилизированной композиции.

Лиофилизированный состав может быть получен или может быть получен лиофилизацией водного состава, содержащего антитело или ADC и один или несколько эксципиентов, где водный состав не содержит какого-либо поверхностно-активного вещества.

Лиофилизированный состав может, в частности, быть таким, который можно получить или который получен лиофилизацией водного состава, содержащего антитело или ADC и

- a. буфер, обеспечивающий pH от около 5 до около 7 в водном составе;
- b. по меньшей мере, один объемообразующий агент; и
- c. по меньшей мере, один невосстанавливающий сахар, который образует аморфную фазу с антителом или ADC в твердом состоянии.

Водная композиция не содержит каких-либо поверхностно-активных веществ.

Водный состав может содержать буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата, 2- (N-морфолино) этансульфоновой кислоты (MES), сукцината, гликолата, угольной кислоты и фосфата, или комбинации любого из них, где pH водный состав находится в диапазоне от около 5 до около 7, например, в диапазоне от 5 до 7.

Водный состав может, в частности, содержать гистидиновый буфер.

Водный состав может содержать буфер в концентрации от около 5 мМ до около 100 мМ, например, в концентрации от около 5 мМ до 100 мМ, например, буфер от около 10 мМ до около 50 мМ, например, буфер от 10 мМ до 50 мМ, например, от около 20 мМ до около 40 мМ, например, от 20 до 40 мМ, например, от около 28 до около 32 мМ, например, от 28 до 32 мМ, например, около 30 мМ буфер, например, 30 мМ буфер.

Лиофилизированный состав может содержать наполнитель, выбранный из маннита, глицина и их комбинации.

Лиофилизированный состав может, в частности, быть составом, содержащим маннит.

Водный состав может содержать объемобразующий агент в концентрации от около 1% (масс./об.) до около 5% (масс./об.), например, от 1% (масс./об.) до 5% (масс./об.), Например от около 2% (масс./об.) до около 4% (масс./об.), например, от 2% (масс./об.) до 4% (масс./об.), например, от около 2,5% (масс./об.) до около 3,5 % (масс./об.), например, от 2,5% (масс./об.) до 3,5% (масс./об.), например, около 3% (масс./об.), например, 3% (масс./об.).

Водный состав может включать объемобразующий агент в концентрации от около 50 мМ до около 300 мМ, такой как концентрация от 50 мМ до 300 мМ, например, от около 100 мМ до около 225 мМ, например, от 100 мМ до 225 мМ, например, от около 150 мМ до около 180 мМ, например, от 150 до 180 мМ, например, около 165 мМ, например, 165 мМ.

Лиофилизированный состав может содержать невосстанавливающий сахар, выбранный из сахарозы, трегалозы и их комбинации.

Лиофилизированный состав может, в частности, включать сахарозу.

Водный состав может содержать невосстанавливающий сахар в концентрации от около 0,5% (масс./об.) до около 7% (масс./об.), например, в концентрации от 0,5% (масс./об.) до 7% (масс./об.), например, от около 0,5% (масс./об.) до около 4% (масс./об.), например, от 0,5% (масс./об.) до 4% (масс./об.), например, около от 1% (масс./об.) до около 3% (масс./об.), например, от 1% (масс./об.) до 3% (масс./об.), или от около 2,5% до около 3,5%, или от 2,5% до 3,5%, например, около 3% (масс./об.), например, 3% (масс./об.).

Водный состав может содержать невосстанавливающий сахар в концентрации от

около 15 мМ до около 200 мМ, например, в концентрации от 15 до 200 мМ, например, от около 30 мМ до около 150 мМ, например, от 30 мМ до 150 мМ, например, от около 80 мМ до около 100 мМ, например, от 80 мМ до 100 мМ, например, от около 70 до около 90 мМ, например, от 70 до 90 мМ, например, от около 84 до около 92 мМ сахарозы, например, от 84 мМ до 92 мМ сахарозы, например, около 88 мМ, например, 88 мМ.

Лиофилизированный состав может быть таким, который можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, где концентрация антитела или ADC в водном составе составляет от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, от 5 мг/мл до 30 мг/мл, например, от около 7 мг/мл до около 20 мг/мл, например, от 7 мг/мл до 20 мг/мл, например, от около 8 мг/мл до около 15 мг/мл, например, от 8 мг/мл до 15 мг/мл, например, от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл, например, от 9 мг/мл до 11 мг/мл, например, около 10 мг/мл, например, 10 мг/мл.

Лиофилизированный состав может быть получен или получен путем лиофилизации водного состава, в котором рН находится в диапазоне от около 5,5 до 6,5, например, в диапазоне от около 5,5 до 6,5, например, около 6, например, 6.

Лиофилизированный состав может быть составом, который может быть получен или получен лиофилизацией водного состава, имеющего рН от около 5 до около 7, например, рН от 5 до 7, и включает

- a. от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, например, от 5 мг/мл до 30 мг/мл антитела или ADC;
- b. от около 10 до около 50 мМ гистидина, например, от 10 до 50 мМ гистидина;
- c. от около 30 мМ до около 150 мМ сахарозы или трегалозы, например, от 30 мМ до 150 мМ сахарозы или трегалозы; и
- d. от около 150 до около 180 мМ маннита или глицина, например, от 150 до 180 мМ маннита или глицина.

Водный состав может иметь рН в диапазоне от около 5,5 до около 6,5, например, в диапазоне от 5,5 до 6,5, и содержать

- a. от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл антитела или ADC, например, от 9 мг/мл до 11 мг/мл, антитела или ADC, например, около 10 мг/мл антитела или ADC, такой как 10 мг/мл антитела или ADC;
- b. от около 20 мМ до около 40 мМ гистидина, такого как от 20 мМ до 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина, например, 30 мМ гистидина;
- c. от около 80 мМ до около 100 мМ сахарозы, такой как от 80 до 100 мМ сахарозы, например, около 88 мМ сахарозы, например, 88 мМ сахарозы; и
- d. от около 150 мМ до около 180 мМ маннита, например, от 150 до 180 мМ

маннита, например, около 165 мМ маннита, например, 165 мМ маннита;

где водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.

Антитело или ADC в указанном лиофилизированном составе предпочтительно стабильны при 2-8 °С, например, при 5 °С для фармацевтического применения в течение, по меньшей мере, 6 месяцев, например, по меньшей мере, 9 месяцев, например, по меньшей мере, 15 месяцев или предпочтительно, по меньшей мере, 18 месяцев или даже более предпочтительно, по меньшей мере, 24 месяца, или наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 36 месяцев.

Лиофилизированный состав можно считать стабильным, если он имеет менее 10% агрегатов, например, менее 5,0% агрегатов, например, менее 3,0% агрегатов, например, менее 2,0% агрегатов, при хранении при 5 °С в течение не менее 6 месяцев, например, по меньшей мере, 9 месяцев, например, по меньшей мере, 15 месяцев или предпочтительно, по меньшей мере, 18 месяцев, или даже более предпочтительно, по меньшей мере, 24 месяца или наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 36 месяцев.

Стабильность предпочтительно определяют с помощью анализа исключения по размеру, сIEF или того и другого.

Предпочтительно лиофилизированный состав содержит менее 3,0% влаги, например, менее 2,0% влаги, например, менее 1% влаги или менее 0,5% влаги.

Лиофилизированный состав может быть составом, не содержащим каких-либо неорганических солей.

Фармацевтический состав может быть получен или получен путем восстановления лиофилизированного состава, как определено выше, в стерильном водном разбавителе.

Фармацевтический состав может быть составом, который имеет рН от около 5 до около 7, например, рН от около 5 до около 7, и включает в водном растворе:

- a. от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл антитела или ADC, например, от 5 мг/мл до 30 мг/мл антитела или ADC;
- b. от около 10 до около 50 мМ гистидина, например, от 10 до 50 мМ гистидина;
- c. от около 30 мМ до около 150 мМ сахарозы или трегалозы, например, от 30 мМ до 150 мМ сахарозы или трегалозы; и
- d. от около 50 мМ до около 300 мМ маннита или глицина, например, от 50 до 300 мМ маннита или глицина.

Фармацевтический состав может иметь рН в диапазоне от около 5,5 до около 6,5, например, в диапазоне от 5,5 до 6,5, и включать:

- a. от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл антитела или ADC, например, от 9 мг/мл до 11 мг/мл антитела или ADC, например, около 10 мг/мл антитела или ADC, например,

как 10 мг/мл антитела или ADC;

b. от около 20 мМ до около 40 мМ гистидина, такого как от 20 мМ до 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина, например, 30 мМ гистидина;

c. от около 80 мМ до около 100 мМ сахарозы, такой как от 80 до 100 мМ сахарозы, например, около 88 мМ сахарозы, например, 88 мМ сахарозы; и

d. от около 150 мМ до около 180 мМ маннита, например, от 150 до 180 мМ маннита, например, около 165 мМ, например, 165 мМ;

где водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в водном составе, включающем один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, где водный состав не содержит каких-либо поверхностно-активных веществ.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в водном составе, включающем буфер и, по меньшей мере, один стабилизатор, где pH водного состава составляет от около 5 до около 7, например, от 5 до 7, и где водный состав не содержит каких-либо поверхностно-активных веществ.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в водном составе, включающем буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата, MES, фосфата, угольной кислоты, сукцината, гликолата или комбинации любого из них, где pH водного состава находится в диапазоне от около 5 до около 7, например, от 5 до 7.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут, в частности, находиться в водной композиции, содержащей гистидиновый буфер.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водном составе, включающем буфер в концентрации от около 10 до около 50 мМ, например, от 10 до 50 мМ, например, буфер от около 20 до около 40 мМ, например, буфера от 20 мМ до 40 мМ, например, от около 28 до около 34 мМ, например, от 28 до 34 мМ, например, от около 29 до около 31 мМ, например, от 29 до 31 мМ, например, около 30 мМ, например, 30 мМ.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водной композиции, содержащей стабилизатор, выбранный из группы, состоящей из маннита, сахарозы и трегалозы.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водном составе, включающем стабилизатор, которым является маннит.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водной

композиции, содержащей стабилизатор в концентрации от около 20 мМ до около 200 мМ, например, от 20 мМ до 200 мМ, например, от около 30 мМ до около 100 мМ, например, от 30 до 100 мМ, например, от около 40 до около 80 мМ, например, от 40 до 80 мМ, например, от около 50 до около 60 мМ, например, от 50 до 60 мМ, например, около 55 мМ, например, 55 мМ.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в водной композиции, содержащей стабилизатор, выбранный из сахарозы, трегалозы и их комбинации.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водном составе, который не содержит одного или нескольких из числа аргинина, глицина, глутаминовой кислоты, сорбита, трегалозы, сахарозы и хлорида натрия.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут быть в водном составе, где концентрация антитела или ADC составляет от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл, например, от 5 мг/мл до 40 мг/мл, например, от около 8 мг/мл до около 35 мг/мл, например, от 8 мг/мл до 35 мг/мл, например, от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл, например, от 10 мг/мл до 30 мг/мл, например, от около 15 мг/мл до около 25 мг/мл, например, от 15 мг/мл до 25 мг/мл, например, около 20 мг/мл, например, 20 мг/мл.

Антитело или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, могут быть в водном составе, где pH водного состава находится в диапазоне от около 5,5 до 6,5, например, от около 5,5 до 6,5, например, около 6, например, как 6.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, могут находиться в водном составе, имеющем pH от около 5 до около 7 и содержащем

- a. от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл антитела или ADC, например, от 5 мг/мл до 40 мг/мл антитела или ADC, и
- b. от около 10 до около 50 мМ гистидина, от 10 до 50 мМ гистидина;
- c. от около 50 мМ до около 300 мМ маннита, например, от 50 до 300 мМ маннита.

Антитело или ADC для применения, представленного выше, могут находиться в водном составе, который имеет pH в диапазоне от около 5,5 до около 6,5, например, в диапазоне от 5,5 до 6,5, и включает

- a. от около 15 мг/мл до около 25 мг/мл антитела или ADC, от 15 мг/мл до 25 мг/мл антитела или ADC, например, около 20 мг/мл антитела или ADC, например, 20 мг/мл антитела или ADC;
- b. от около 20 до около 40 мМ гистидина, от 20 до 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина;

с. от около 50 мМ до около 60 мМ маннита, от 50 мМ до 60 мМ маннита, например, около 55 мМ, например, 55 мМ;

где водный состав не включает каких-либо добавленных поверхностно-активных веществ, аминокислотных эксципиентов, NaCl или их комбинации.

Антитело или ADC для применения, предусмотренного в настоящей заявке, могут быть в замороженном водном составе, который получают или могут быть получены путем замораживания водного состава, определенного в данном документе выше.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, можно вводить указанному объекту в терапевтически эффективных количествах и с частотами, например,

- По меньшей мере, в одном цикле, включающем введение один раз в три недели, например, в 1 день из 21 дневного цикла; или
- по меньшей мере в одном цикле, включающем введение один раз в неделю в течение трех последовательных недель, с последующим недельным периодом покоя без введения ADC, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период покоя, например, в дни 1, 8 и 15 в цикл из 28 дней.

Используемый в данном документе термин «период покоя» следует понимать как период времени, когда антитело или ADC вводят в значительно более низкой дозе, чем та, которая вводилась на предыдущей неделе, или когда антитело или ADC не вводят вообще, например, во время, когда антитело или ADC вообще не вводят. В предпочтительном воплощении любого аспекта или воплощения настоящего изобретения ни одно антитело или ADC не вводят в течение периода покоя, и в этом случае период покоя может альтернативно называться «периодом выключения». Период покоя или выключения в одну неделю также может называться «неделей покоя» или «неделей выключения», соответственно.

Когда они предназначены для применения, определенного в настоящей заявке, доза антитела или ADC в указанном 21 дневном цикле может, в частности, составлять от 0,6 мг/кг до 4,0 мг/кг массы тела объекта, например, между 0,6 мг/кг и 3,2 мг/кг массы тела объекта, например, в дозе около 0,6 мг/кг, например, в дозе 0,6 мг/кг, или в дозе около 0,8 мг/кг, например, в дозе 0,8 мг/кг или в дозе около 1,0 мг/кг, например, в дозе 1,0 мг/кг, или в дозе около 1,2 мг/кг, в дозе 1,2 мг/кг или доза около 1,4 мг/кг, например, в дозе 1,4 мг/кг, или в дозе около 1,6 мг/кг, например, в дозе 1,6 мг/кг, или в дозе около 1,8 мг/кг, например, в дозе 1,8 мг/кг, или в дозе около 2,0 мг/кг, например, в дозе 2,0 мг/кг, или в дозе около 2,2 мг/кг, например, в дозе 2,2 мг/кг, или в дозе около 2,4 мг/кг, например, в дозе 2,4 мг/кг, или в дозе около 2,6 мг/кг, например, в дозе 2,6 мг/кг, или в дозе около 2,8 мг/кг, например, в дозе 2,8 мг/кг, или в дозе около 3,0 мг/кг, например, в дозе около 3,0



мг/кг, или в дозе около 3,2 мг/кг, например, в дозе 3,2 мг/кг.

Когда они предназначены для применения, определенного в настоящей заявке, доза антитела или ADC в указанном 28 дневном цикле может составлять от 0,45 мг/кг до 2,0 мг/кг массы тела объекта, например, от 0,45 мг/кг до 2,0 мг/кг массы тела объекта, например, в дозе около 0,45 мг/кг, например, в дозе 0,45 мг/кг, или в дозе около 0,5 мг/кг, например, в дозе 0,5 мг/кг, или в дозе около 0,6 мг/кг, например, в дозе 0,6 мг/кг, или в дозе около 0,7 мг/кг, например, в дозе 0,7 мг/кг, или доза около 0,8 мг/кг, например, в дозе 0,8 мг/кг, или в дозе около 0,9 мг/кг, например, в дозе 0,9 мг/кг, или в дозе около 1,0 мг/кг, например, в дозе 1,0 мг/кг, или в дозе около 1,1 мг/кг, например, в дозе 1,1 мг/кг, или в дозе около 1,2 мг/кг, например, при доза 1,2 мг/кг, или в дозе около 1,3 мг/кг, например, в дозе 1,3 мг/кг, или в дозе около 1,4 мг/кг, например, в дозе 1,4 мг/кг, или в дозе около 1,5 мг/кг, например, или в дозе 1,5 мг/кг, или в дозе около 1,6 мг/кг, например, в дозе 1,6 мг/кг, или в дозе около 1,7 мг/кг, например, в дозе 1,7 мг/кг, или в дозе около 1,8 мг/кг, например, в дозе 1,8 мг/кг, или в дозе около 1,9 мг/кг, например, в дозе 1,9 мг/кг или в дозе около 2,0 мг/кг, например, в дозе 2,0 мг/кг.

Касательно применения антитела или ADC, представленных в настоящем документе, количество циклов за 21 день или количество циклов за 28 дней предпочтительно составляет от 2 до 48, например, от 2 до 36, например, от 2 до 24, например, от 2 до 15, например, от 2 до 12, например, 2 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов.

Антитело или ADC для применения, изложенного выше, можно вводить в течение, по меньшей мере, четырех циклов лечения за 28 дней, где антитело или ADC в каждом цикле лечения вводят один раз в неделю в дозе около 0,45 мг/кг массы тела, например, дозе 0,45 мг/кг массы тела, дозе около 0,6 мг/кг массы тела, дозе около 0,6 мг/кг массы тела, дозе около 0,8 мг/кг массы тела, например, дозе 0,8 мг/кг массы тела, дозе около 1,0 мг/кг массы тела, например, дозе 1,0 мг/кг массы тела, доза около 1,2 мг/кг массы тела, например, дозе 1,2 мг/кг массы тела, доза около 1,4 мг/кг массы тела, например, доза 1,4 мг/кг массы тела, доза около 1,6 мг/кг массы тела, например, дозе 1,6 мг/кг массы тела, дозе около 1,8 мг/кг массы тела, например, дозе 1,8 мг/кг массы тела, или дозе около 2,0 мг/кг массы тела, например, 2,0 мг/кг массы тела, в течение трех последовательных недель с последующей неделей покоя без введения антитела или ADC.

Конъюгат можно вводить объекту в дозе от около 2,0 до около 2,4 мг/кг массы тела, например, от 2,0 до 2,4 мг/кг массы тела, один раз каждые три недели или еженедельно в дозе от около 0,6 до около 1,4 мг/кг массы тела, например, 0,6-1,4 мг/кг массы тела, в течение трех недель, необязательно, с последующей неделей без обработки.

Конъюгат можно вводить объекту в дозе около 2,2 мг/кг массы тела, такой как 2,2 мг/кг массы тела, один раз каждые три недели или еженедельно дозировкой около 1,0 мг/кг массы тела, например, 1,0 мг/кг массы тела в течение трех недель, необязательно с последующей неделей без обработки.

Конъюгат можно вводить объекту еженедельной дозой около 0,4-1,0 мг/кг массы тела, например, еженедельной дозой 0,4-1,0 мг/кг массы тела.

Конъюгат можно вводить объекту еженедельной дозой около 0,6-1,0 мг/кг массы тела, например, еженедельной дозой 0,6-1,0 мг/кг массы тела.

Конъюгат можно вводить объекту еженедельной дозой около 0,4-0,8 мг/кг массы тела, например, еженедельной дозой 0,4-0,8 мг/кг массы тела.

Конъюгат можно вводить объекту еженедельной дозой от около 0,5 до около 0,7 мг/кг массы тела, например, еженедельной дозой 0,5-0,7 мг/кг массы тела.

Конъюгат можно вводить объекту еженедельной дозой около 0,6 мг/кг массы тела, например, еженедельной дозой 0,6 мг/кг массы тела.

В частности, путь введения может быть внутривенным.

Лечение можно продолжать, по меньшей мере, до тех пор, пока выживаемость без прогрессирования указанного объекта не составит, по меньшей мере, около 1 месяца, например, по меньшей мере, 1 месяца; по меньшей мере, 2 месяца, например, по меньшей мере, 2 месяца; по меньшей мере, около 3 месяцев, например, по меньшей мере, 3 месяца; по меньшей мере, около 4 месяцев, например, по меньшей мере, 4 месяцев; по меньшей мере, около 5 месяцев, например, по меньшей мере, 5 месяцев; по меньшей мере, около 6 месяцев, например, по меньшей мере, 6 месяцев; по меньшей мере, около 7 месяцев, например, по меньшей мере, 7 месяцев; как минимум около 8 месяцев, например, как минимум 8 месяцев; по меньшей мере, около 9 месяцев, например, по меньшей мере, 9 месяцев; по меньшей мере, около 10 месяцев, например, по меньшей мере, 10 месяцев; по меньшей мере, около 11 месяцев, например, по меньшей мере, 11 месяцев; по меньшей мере, около 12 месяцев, например, по меньшей мере, 12 месяцев; например, по меньшей мере, восемнадцать месяцев, например, восемнадцать месяцев; по меньшей мере, около двух лет, например, по меньшей мере, двух лет; по меньшей мере, около трех лет, например, по меньшей мере, трех лет; по меньшей мере, около четырех лет, например, по меньшей мере, четырех лет; или, по меньшей мере, около пяти лет, например, по меньшей мере, 5 лет после введения первой дозы конъюгата.

Лечение можно продолжать до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности.

Во втором аспекте изобретение относится к антителу, связывающемуся с AXL

человека, или к конъюгату антитело-лекарственное средство (ADC), содержащему связывание антитела с AXL человека, для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения рака у объекта, при этом

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

Следует понимать, что приведенное выше раскрытие признаков, относящихся к первому аспекту изобретения, также применимо ко второму аспекту изобретения.

В частности, антитело или ADC для применения в производстве лекарственного средства, где

- лиганд определен выше;
- ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом определен выше;
- рак является таким, которое определено выше;
- объект такой, как определено выше;
- антитело или ADC такие, как определенные выше;
- состав такой, как определено выше; и/или
- количества и частота, с которыми антитело или ADC вводят указанному объекту, определены выше.

Третий аспект изобретения обеспечивает способ лечения рака у объекта, при этом указанный рак

- является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным к;
- не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- рецидивировал после или согласно прогнозу будет рецидивировать после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом. Способ включает введение указанному объекту терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с AXL человека, или конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), содержащего антитело, связывающееся с AXL человека.

В частности, способ лечения рака согласно третьему аспекту изобретения

представляет собой способ, в котором

- лиганд определен выше;
- ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом определен выше;
- рак является таким, которое определено выше;
- объект такой, как определено выше;
- антитело или ADC такие, как определенные выше;
- состав такой, как определено выше; и/или
- количества и частота, с которыми антитело или ADC вводят указанному объекту, определены выше.

Последовательности

Таблица 2

| SEQ ID NO:   | Название     | Аминокислотная последовательность   | Комментарии                                   |
|--------------|--------------|---|---|
| SEQ ID NO: 1 | 107 VH       | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMNWRQAPGKGLEWVSTTSGSGA<br>STYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKIWIAFDIWGQGTMV<br>TVSS        | HCo12-BalbC<br>Ig1-домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO: 2 | 107 VL       | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGSSPYTFGGGTKLEIK                      |   |
| SEQ ID NO: 3 | 140 VH       | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAISISGAS<br>TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLSLQMN<br>SLRAEDTAVYFCRGYSGYVYDAFDIWGQG<br>TMVTVSS   |   |
| SEQ ID NO: 4 | 140 VL       | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS<br>NWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV<br>PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC<br>QQYNSYPLTFGGGTKVEIK                       |   |
| SEQ ID NO: 5 | 148 VH       | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAISISGGS<br>TFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCRGYSGYVYDAFDWVWQ<br>TMVTVSS    | HCo12-BalbC<br>Ig2-домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO: 6 | 148 VL       | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS<br>NWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV<br>PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC<br>QQYNSYPLTFGGGTKVEIK                       |   |
| SEQ ID NO: 7 | 154 VH       | EVQLLDSSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISIGGGN<br>AYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAADTAVYYCAKPGFIMVRGPLDYWG<br>QGALVTVSS | HCo12-BalbC<br>FN1-домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO: 8 | 154-M103L VH | EVQLLDSSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISIGGGN<br>AYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAADTAVYYCAKPGFILVRGPLDYWGQ             |   |

|                  |             |  |  |
|------------------|-------------|--|--|
|                  |             | GALVTVSS   |  |
| SEQ ID NO: 9     | 154 VL      | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS<br>NSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG<br>IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY<br>CQQYGSSPYTFGQGTKLEIK                    |  |
| SEQ ID NO:<br>10 | 171 VH      | EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISVSGGS<br>TYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS<br>LRAEDTAVYYCAKEGYIWFGESLSYAFDI<br>WGQGMVTVSS | HC $\alpha$ 17<br>-BalbC<br>Ig2-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO:<br>11 | 171 VL      | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGRSFTFGPGTKVDIK                     |  |
| SEQ ID NO:<br>12 | 172 VH      | EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SNYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISVSGG<br>STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKEGYIWFGESLSYAF<br>DIWGQGMVTVSS |  |
| SEQ ID<br>NO:13  | 172 VL      | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGRSFTFGPGTKVDIK                     |  |
| SEQ ID<br>NO:14  | 181 VH      | EVQLLESAGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISVSGGS<br>TYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNS<br>LRAEDTAVYYCAKEGYIWFGESLSYAFDI<br>WGQGMVTVSS |  |
| SEQ ID<br>NO:15  | 181 VH      | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGRSFTFGPGTKVDIK                     |  |
| SEQ ID<br>NO:16  | 183 VH      | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGG<br>FSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINQSGST<br>NYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVT<br>AADTSVYYCASGNWDHFFDYWGQGLTV<br>TVSS          | HC $\alpha$ 17<br>-BalbC<br>FN1-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID<br>NO:17  | 183-N52Q VH | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGG<br>FSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIQSGST<br>NYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVT<br>AADTSVYYCASGNWDHFFDYWGQGLTV<br>TVSS           |  |
| SEQ ID<br>NO:18  | 183 VL      | DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGIS<br>SWLAWYQHKPGKAPKLLIYATSSLQSGV<br>TSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC<br>QQAKSFPWTFGQGTKVEIK                         |  |
| SEQ ID<br>NO:19  | 187 VH      | QVPLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGG<br>FSGYHWSWIRQPPGKGLEWIGEISHSRT<br>NYNPSLKSRTISIDTSKNQFSLKLSVTA   |  |

|              |           |   |   |
|--------------|-----------|---|---|
|              |           | ADTAVYYCASFITMIRGTIITHFDYWGQGLTLTVSS  |   |
| SEQ ID NO:20 | 187 VL    | DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIS<br>SWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV<br>PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC<br>QQYHSYPYTFGQGTKLEIK                  |   |
| SEQ ID NO:21 | 608-01 VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPIFGIA<br>NYVQKFQGRVTITADKSTAYMELSSLRA<br>EDTAVYYCARRGDYYGSGSPDVFDIWG<br>QGTMTVSS |   |
| SEQ ID NO:22 | 608-01 VL | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGSSYTFGQGTKLEIK                   |   |
| SEQ ID NO:23 | 610-01 VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPIFGIA<br>NYVQKFQGRVTITADKSTAYMELSSLRA<br>EDTAVYYCARRGNYYGSGSPDVFDIWG<br>QGTMTVSS |   |
| SEQ ID NO:24 | 610-01 VL | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGSSYTFGQGTKLEIK                   |   |
| SEQ ID NO:25 | 613 VH    | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSSYAINWVRQAPGQGLEWMGRIPIFGI<br>VNYAQKFQGRVTLTADKSTAYMELSSLR<br>SEDTAVYYCARRGNYYGSGSPDVFDIWG<br>QGTMTVSS | HCo20<br>Ig1-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO:26 | 613 VL    | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGSSYTFGQGTKLEIK                   |   |
| SEQ ID NO:27 | 613-08 VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSSYAINWVRQAPGQGLEWMGRIPIFGI<br>VNYAQKFQGRVTLTADKSTAYMELSSLR<br>SEDTAVYYCARRGNYYGSGSPDVFDIWG<br>QGTMTVSS |   |
| SEQ ID NO:28 | 613-08 VL | EIVLTQSPATLSPGERATLSCRASQSVS<br>SYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI<br>PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC<br>QQRSNWLTFGGGTKVEIK                    |   |
| SEQ ID NO:29 | 620-06 VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPIFGIA<br>NYAQKFQGRVTITADKSTAYMELSSLRS<br>EDTAVYYCARRGNYYGSGSPDVFDIWG<br>QGTMTVSS |   |
| SEQ ID NO:30 | 620-06 VL | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS<br>SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI<br>PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC<br>QQYGSSYTFGQGTKLEIK                   |   |
| SEQ ID       | 726 VH    | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAIDGGS  | HCo17                                       |

|                  |              |   |   |
|------------------|--------------|---|---|
| NO:31            |              | FSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEISHSGRT<br>NYNPSLKSRTVISIDTSKNQFSLKLSSVAA<br>ADTAVYYCARFITMIRGAIITHFDYWGQG<br>ALVTVSS                                 | -BalbC<br>FN2-<br>домен<br>связывающее<br>Ab          |
| SEQ ID<br>NO:32  | 726-M101L VH | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAIDGGS<br>FSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEISHSGRT<br>NYNPSLKSRTVISIDTSKNQFSLKLSSVAA<br>ADTAVYYCARFITLIRGAIITHFDYWGQG<br>ALVTVSS |   |
| SEQ ID<br>NO:33  | 726 VL       | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS<br>SWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV<br>PSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC<br>QQYHSYPYTFGQGTKLEIK                        |   |
| SEQ ID<br>NO:34  | 733 VH       | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFS<br>FSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDG<br>DNKYSADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARGRKLGIDAFDIWG<br>QGTMTVSS      | HCo17<br>-BalbC<br>FN1-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID<br>NO:35  | 733 VL       | AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS<br>SALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGV<br>PSRFGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYC<br>QQFNSYPFTFGPGTKVDIK                       |   |
| SEQ ID<br>NO:36  | 107 VH CDR1  | GFTFSSYA  |   |
| SEQ ID<br>NO:37  | 107 VH CDR2  | TSGSGAST  |   |
| SEQ ID<br>NO:38  | 107 VH CDR3  | AKIWIAFDI   |   |
| SEQ ID NO:<br>39 | 107 VL CDR1  | QSVSSSY   |   |
|                  | 107 VL CDR2  | GAS   |   |
| SEQ ID NO:<br>40 | 107 VL CDR3  | QQYGSSPYT   |   |
| SEQ ID NO:<br>41 | 140 VH CDR1  | GFTFSSYA  |   |
| SEQ ID NO:<br>42 | 140 VH CDR2  | ISISGAST  |   |
| SEQ ID NO:<br>43 | 140 VH CDR3  | RGYSGYVYDAFDI   |   |
| SEQ ID NO:<br>44 | 140 VL CDR1  | QGISNW  |   |
|                  | 140 VL CDR2  | AAC   |   |
| SEQ ID NO:<br>45 | 140 VL CDR3  | QQYNSYPLT   |   |
| SEQ ID NO:<br>46 | 148 VH CDR1  | GFTFSSYA  |   |
| SEQ ID NO:<br>47 | 148 VH CDR2  | ISISGGST  |   |

|                  |                      |                    |  |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| SEQ ID NO:<br>48 | 148 VH CDR3          | RGYSGYVYDAFDF      |  |
| SEQ ID NO:<br>49 | 148 VL CDR1          | QGISNW             |  |
|                  | 148 VL CDR2          | AAC                |  |
| SEQ ID NO:<br>50 | 148 VL CDR3          | QQYNSYPLT          |  |
| SEQ ID NO:<br>51 | 154 VH CDR1          | GFTFSSYA           |  |
| SEQ ID NO:<br>52 | 154 VH CDR2          | ISIGGGNA           |  |
| SEQ ID NO:<br>53 | 154 VH CDR3          | AKPGFIMVRGPLDY     |  |
| SEQ ID NO:<br>54 | 154-M103L VH<br>CDR3 | AKPGFILVRGPLDY     |  |
| SEQ ID NO:<br>55 | 154 VL CDR1          | QSVSNSY            |  |
|                  | 154 VL CDR2          | GAS                |  |
| SEQ ID NO:<br>56 | 154 VL CDR3          | QQYGSSPYT          |  |
| SEQ ID NO:<br>57 | 171 VH CDR1          | GFTFSSYA           |  |
| SEQ ID<br>NO:58  | 171 VH CDR2          | ISVSGGST           |  |
| SEQ ID<br>NO:59  | 171 VH CDR3          | AKEGYIWFGESLSYAFDI |  |
| SEQ ID<br>NO:60  | 171 VL CDR1          | QSVSSSY            |  |
|                  | 171 VL CDR2          | GAS                |  |
| SEQ ID<br>NO:61  | 171 VL CDR3          | QQYGRSFT           |  |
| SEQ ID<br>NO:62  | 172 VH CDR1          | GFTFSNYA           |  |
| SEQ ID<br>NO:63  | 172 VH CDR2          | ISVSGGST           |  |
| SEQ ID<br>NO:64  | 172 VH CDR3          | AKEGYIWFGESLSYAFDI |  |
| SEQ ID<br>NO:65  | 172 VL CDR1          | QSVSSSY            |  |
|                  | 172 VL CDR2          | GAS                |  |
| SEQ ID<br>NO:66  | 172 VL CDR3          | QQYGRSFT           |  |
| SEQ ID<br>NO:67  | 181 VH CDR1          | GFTFSSYA           |  |
| SEQ ID<br>NO:68  | 181 VH CDR2          | ISVSGGST           |  |
| SEQ ID<br>NO:69  | 181 VH CDR3          | AKEGYIWFGESLSYAFDI |  |
| SEQ ID<br>NO:70  | 181 VL CDR1          | QSVSSSY            |  |
|                  | 181 VL CDR2          | GAS                |  |
| SEQ ID<br>NO:71  | 181 VL CDR3          | QQYGRSFT           |  |



|              |                  |                   |  |
|--------------|------------------|-------------------|--|
| SEQ ID NO:72 | 183 VH CDR1      | GGSFSGYY          |  |
| SEQ ID NO:73 | 183 VH CDR2      | INQSGST           |  |
| SEQ ID NO:74 | 183-N52Q VH CDR2 | IQQSGST           |  |
| SEQ ID NO:75 | 183 VH CDR3      | ASGNWDHFFDY       |  |
| SEQ ID NO:76 | 183 VL CDR1      | QGISSW            |  |
|              | 183 VL CDR2      | ATS               |  |
| SEQ ID NO:77 | 183 VL CDR3      | QQAKSFPWT         |  |
| SEQ ID NO:78 | 187 VH CDR1      | GGSFSGYH          |  |
| SEQ ID NO:79 | 187 VH CDR2      | ISHSGRT           |  |
| SEQ ID NO:80 | 187 VH CDR3      | ASFITMIRGTIITHFDY |  |
| SEQ ID NO:81 | 187 VL CDR1      | QGISSW            |  |
|              | 187 VL CDR2      | AAC               |  |
| SEQ ID NO:82 | 187 VL CDR3      | QQYHSYPYT         |  |
| SEQ ID NO:83 | 608-01 VH CDR1   | GGTFSSYA          |  |
| SEQ ID NO:84 | 608-01 VH CDR2   | IPIFGIA           |  |
| SEQ ID NO:85 | 608-01 VH CDR3   | ARRGDYYGSGSPDVFDI |  |
| SEQ ID NO:86 | 608-01 VL CDR1   | QSVSSSY           |  |
|              | 608-01 VL CDR2   | GAS               |  |
| SEQ ID NO:87 | 608-01 VL CDR3   | QQYGSSYT          |  |
| SEQ ID NO:88 | 610-01 VH CDR1   | GGTFSSYA          |  |
| SEQ ID NO:89 | 610-01 VH CDR2   | IPIFGIA           |  |
| SEQ ID NO:90 | 610-01 VH CDR3   | ARRGNYYGSGSPDVFDI |  |
| SEQ ID NO:91 | 610-01 VL CDR1   | QSVSSSY           |  |
|              | 610-01 VL CDR2   | GAS               |  |
| SEQ ID NO:92 | 610-01 VL CDR3   | QQYGSSYT          |  |
| SEQ ID NO:93 | 613 VH CDR1      | GGTFSSYA          |  |
| SEQ ID NO:94 | 613 VH CDR2      | IPIFGIV           |  |
| SEQ ID NO:95 | 613 VH CDR3      | ARRGNYYGSGSPDVFDI |  |
| SEQ ID NO:96 | 613 VL CDR1      | QSVSSSY           |  |

|                   |                         |  |  |
|-------------------|-------------------------|--|--|
|                   | 613 VL CDR2             | GAS  |  |
| SEQ ID NO:<br>97  | 613 VL CDR3             | QQYGSSYT   |  |
| SEQ ID NO:<br>98  | 613-08 VH CDR1          | GGTFSSYA   |  |
| SEQ ID NO:<br>99  | 613-08 VH CDR2          | IPIFGIV  |  |
| SEQ ID NO:<br>100 | 613-08 VH CDR3          | ARRGNYYGSGSPDVFDI                                |  |
| SEQ ID<br>NO:101  | 613-08 VL CDR1          | QSVSSY   |  |
|                   | 613-08 VL CDR2          | DAS  |  |
| SEQ ID<br>NO:102  | 613-08 VL CDR3          | QQRSNWLT   |  |
| SEQ ID<br>NO:103  | 620-06 VH CDR1          | GGTFSSYA   |  |
| SEQ ID<br>NO:104  | 620-06 VH CDR2          | IPIFGIA  |  |
| SEQ ID NO:<br>105 | 620-06 VH CDR3          | ARRGNYYGSGSPDVFDI                                |  |
| SEQ ID NO:<br>106 | 620-06 VL CDR1          | QSVSSSY  |  |
|                   | 620-06 VL CDR2          | GAS  |  |
| SEQ ID NO:<br>107 | 620-06 VL CDR3          | QQYGSSYT   |  |
| SEQ ID NO:<br>108 | 726 VH CDR1             | GGSFSGYY   |  |
| SEQ ID NO:<br>109 | 726 VH CDR2             | ISHSGRT  |  |
| SEQ ID NO:<br>110 | 726 VH CDR3             | ARFITMIRGAIITHFDY                                |  |
| SEQ ID NO:<br>111 | 726-M101L VH<br>CDR3    | ARFITLIRGAIITHFDY                                |  |
| SEQ ID NO:<br>112 | 726 VL CDR1             | QGISSW   |  |
|                   | 726 VL CDR2             | AAC  |  |
| SEQ ID NO:<br>113 | 726 VL CDR3             | QQYHSYPYT  |  |
| SEQ ID NO:<br>114 | 733 VH CDR1             | GFSFSTYA   |  |
| SEQ ID NO:<br>115 | 733 VH CDR2             | ISYDGDNK   |  |
| SEQ ID NO:<br>116 | 733 VH CDR3             | ARGRKLGIDAFDI                                    |  |
| SEQ ID<br>NO:117  | 733 VL CDR1             | QGISSA   |  |
|                   | 733 VL CDR2             | DAS  |  |
| SEQ ID NO:<br>118 | 733 VL CDR3             | QQFNSYPFT  |  |
| SEQ ID NO:<br>119 | CDR2 VH<br>домена к Ig2 | ISISGXST - где X представляет собой A или G      |  |
| SEQ ID NO:<br>120 | CDR3 VH<br>домена к Ig2 | RGYSGYVYDAFDX - где X представляет собой I или F |  |

|                   |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|
| SEQ ID NO:<br>121 | CDR1 VH<br>домена к FN2                  | GGSFSGYX - где X представляет собой H или Y  |  |
| SEQ ID NO:<br>122 | CDR3 VH<br>домена к FN2                  | AX1FITMIRGX2IITHFYD - где X1 представляет собой S или R; а X2 - это T или A  |  |
| SEQ ID NO:<br>123 | CDR1 VH<br>домена к FN1                  | GFTFSXYA - где X представляет собой S или N  |  |
| SEQ ID NO:<br>124 | CDR2 VH<br>домена к FN1                  | ISVSGGST   |  |
| SEQ ID NO:<br>125 | CDR3 VH<br>домена к FN1                  | AKEGYIWFGESLSYAFDI   |  |
| SEQ ID NO:<br>126 | CDR1 VH<br>домена к Ig1                  | PIIFGIX - где X представляет собой A или V   |  |
| SEQ ID NO:<br>127 | CDR3 VH<br>домена к Ig1                  | ARRGXYYGSGSPDVFDI - где X представляет собой D или N   |  |
| SEQ ID NO:<br>128 | CDR1 VL<br>домена Ig1                    | QSVXSSY - где X представляет собой S или del   |  |
|                   | CDR2 VL<br>домена к Ig1                  | XAS - где X представляет собой D или G   |  |
| SEQ ID NO:<br>129 | CDR3 VL<br>домена к Ig1                  | QQX1X2X3X4X5T - где X1 представляет собой R или Y; X2 - S или G; X3 представляет собой N или S; X4 - W или S; а X5 - это L или Y   |  |
| SEQ ID NO:<br>130 | Белок AXL человека<br>(Swissprot P30530) | MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMA<br>PRGTQAEESPFVGNPNITGARGLTGTLR<br>CQLVQGEPEVHWRDQILELADSTQ<br>TQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQSDT<br>GQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLGLPY<br>FLEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPV<br>DLLWLQDAVPLATAPGHGPPRSLHVPGL<br>NKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ<br>QPRNLHLVSRQPTLEVAWTPGLSGIYPL<br>THCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLT<br>SQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS<br>SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA<br>TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLA<br>YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLLELQGDGS<br>VSNLTVCAAYTAAGDGPWVSLPVPLEA<br>WRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWY<br>VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR<br>YGEVFPTVERGELVVRYRVRKSYSRRT<br>TEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKV<br>ALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDESILKV<br>AVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFD<br>HPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPF<br>MKHGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLV<br>KFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNC<br>MLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDYRQ<br>GRIAKMPVKWIAIESLADRVTYTSKSDVW<br>SFGVTMWEIATRGTTPYPGVENSEIYDYL<br>RQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELN<br>PQDRPSFTELREDLENTLALPPAQEPDEI<br>LYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQP<br>PKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPSSTTPSP<br>AQPADRGSPAAPGQEDGA |  |
| SEQ ID NO:<br>131 | AXL Mus musculus                         | MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMY<br>PYDVPDYAAHKDTQTEAGSPFVGNPN   |  |

|                           |  |   |  |
|---------------------------|--|---|--|
|                           |  | <p>TGARGLTGTLRCELQVQGEPPEVVWLRD<br/> GQILELADNTQTQVPLGEDWQDEWKVV<br/> SQLRISALQLSDAGEYQCMVHLEGRTFVS<br/> QPGFVGLEGLPYFLEEPEDKAVPANTPFN<br/> LSCQAQGPPEPVTLWLQDAVPLAPVTG<br/> HSSQHSLQTPGLNKTSSFSCEAHNAKGVT<br/> TSRTATITVLPQRPHHLHVSRQPTELEV<br/> AWTPGLSGIYPLTHCNLQAVLSDDGVGI<br/> WLGKSDPPEDPLTLQVSVPPHQLRLEKLL<br/> PHTPYHIRISCSSSQGSPWTHWLPVETTE<br/> GVPLGPPENVSAMRNGSQVLVRWQEPR<br/> VPLQGTLLGYRLAYRGQDTPEVLMDIGL<br/> TREVTLERGDRPVANLTVSVTAYTSAG<br/> DGPWSLPVPLEPWRPGQGQPLHHLVSEP<br/> PPRAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLILA<br/> LFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGELVV<br/> RYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEELKEK<br/> LRDVMVDRHKVALGKTLGEGEFGAVME<br/> GQLNQDDSILKVAVKTMKIAICTRSELED<br/> FLSEAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSE<br/> RESFPAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLG<br/> DQPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLSTK<br/> RFIHRDLAARNCMLNENMSVCVADFGLS<br/> KKIYNGDYRQGRIAKMPVKWIAIESLA<br/> DRVYTSKSDVWSFGVTMWEIATRQTPY<br/> PGVENSEIYDYLQGNRLKQPADCLDGL<br/> YALMSRCWELNPQDRPSFTELREDLENT<br/> LKALPPAQEPDEILYNMDEGGGYPEPPG<br/> AAGGADPPTQDPKDSCSCLTAAEVHPA<br/> GRYVLCPSTTPSPAQPADRGSPAAPGQED<br/> GA</p> |  |
| <p>SEQ ID<br/> NO:132</p> | <p>AXL Homo<br/> sapiens - домен<br/> Ig1 Mus musculus</p> | <p>MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMA<br/> PRGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLR<br/> CQLQVQGEPPEVHWRDQILELADSTQ<br/> TQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSDT<br/> GQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLEGLPY<br/> FLEEPEDKAVPANTPFNLSCQAQGPPEPV<br/> TLLWLQDAVPLAPVTGHSSQHSLQTPGL<br/> NKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ<br/> QPRNLHLVSRQPTELEVAVTPGLSGIYPL<br/> THCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLT<br/> SQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS<br/> SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA<br/> TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLA<br/> YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLERLQGDGS<br/> VSNLTVCAAYTAAGDGPWSLPVPLEA<br/> WRPQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWY<br/> VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR<br/> YGEVFEPTVERGELVVRYRVRKSYSRRT<br/> TEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKV<br/> ALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDS<br/> ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCM<br/> KEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVV<br/> ILPFMKHGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQ<br/> MLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLA<br/> RNCMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDY<br/> YRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKS</p>  |  |

|                  |  |   |  |
|------------------|--|---|--|
|                  |  | DVWSFGVTMWEIATRGTPTYPYGVENSEI<br>YDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRC<br>WELNPQDRPSFTELREDLENTLKALPPAQ<br>EPDEILYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADP<br>PTQDPKDCSCLTAAEVHPAGRYVLCPS<br>TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA   |  |
| SEQ ID<br>NO:133 | AXL Homo<br>sapiens - домен<br>Ig2 Mus musculus    | MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMA<br>PRGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLR<br>CQLQVQGEPEVHWLRDQILELADSTQ<br>TQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSDT<br>GQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVVGLEGLPY<br>FLEEPEDKAVPANTPFNLSCQAQGPPEPV<br>TLLWLQDAVPLAPVTGHSSQHSLQTPGL<br>NKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ<br>QPRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPL<br>THCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLT<br>SQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS<br>SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA<br>TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLA<br>YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLELQGDGS<br>VSNLTVCAAAYTAAGDGPWVSLPVPLEA<br>WRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWY<br>VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR<br>YGEVFPTVERGELVVRYRVRKSYSRRT<br>TEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKV<br>ALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDS<br>ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCM<br>KEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVV<br>ILPFMKHGDLSFLYSRLGDQPVYLPTQ<br>MLVKFMADIASGMEYLSKRFIHRDLAA<br>RNCMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDY<br>YRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVTYSKS<br>DVWSFGVTMWEIATRGTPTYPYGVENSEI<br>YDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRC<br>WELNPQDRPSFTELREDLENTLKALPPAQ<br>EPDEILYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADP<br>PTQDPKDCSCLTAAEVHPAGRYVLCPS<br>TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA |  |
| SEQ ID<br>NO:134 | AXL Homo<br>sapiens - домен<br>FN1 Mus<br>musculus | MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMA<br>PRGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLR<br>CQLQVQGEPEVHWLRDQILELADSTQ<br>TQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSDT<br>GQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVVGLEGLPY<br>FLEEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPV<br>DLLWLQDAVPLATAPGHGPQRSLHVPGL<br>NKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ<br>RPHHLHVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPL<br>THCNLQAVLSDDGVGIWLGKSDPPEDPL<br>TLQVSVPVPHQLRLEKLLPHTPYHIRISS<br>SQGPSPWTHWLPVETTEGVPLGPPENISA<br>TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLA<br>YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLELQGDGS<br>VSNLTVCAAAYTAAGDGPWVSLPVPLEA<br>WRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWY<br>VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR<br>YGEVFPTVERGELVVRYRVRKSYSRRT<br>TEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKV   |  |

|                   |  |   |                                    |
|-------------------|--|---|------------------------------------|
|                   |  | ALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDS<br>ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCM<br>KEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVV<br>ILPFMKHGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQ<br>MLVKFMADIASGMEYLSKRFIHRDLAA<br>RNCMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDY<br>YRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVTYTSKS<br>DVWSFGVTMWEIATRGTPTYPGVENSEI<br>YDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRC<br>WELNPQDRPSFTELREDLENTLKALPPAQ<br>EPDEILYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADP<br>PTQDPKDCSCSLTAAEVHPAGRYVLCPS<br>TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA  |                                    |
| SEQ ID<br>NO:135  | AXL Homo<br>sapiens - домен<br>FN2 Mus<br>musculus | MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMA<br>PRGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLR<br>CQLQVQGEPEVHWLRDGGQILELADSTQ<br>TQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSDT<br>GQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLLELPY<br>FLEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPV<br>DLLWLQDAVPLATAPGHGPQRSLHVPGL<br>NKTSSFSCAEHNAKGVTTSRTATITVLPQ<br>QPRNLHLVSRQPTLEVAWTPGLSGIYPL<br>THCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLT<br>SQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS<br>SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENVSA<br>MRNGSQVLVRWQEPRVPLQGTLLGYRL<br>AYRGQDTPEVLMDIGLTREVTLELRGDR<br>PVANLTVSVTAYTSAGDGPWSLPVPLEP<br>WRPGQGQPLHHLVSEPPPRAFSWPWWY<br>VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR<br>YGEVFEPTVERGELVVRYRVRKSYSRRT<br>TEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKV<br>ALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDSSILKV<br>AVKTMKIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFD<br>HPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPF<br>MKHGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLV<br>KFMADIASGMEYLSKRFIHRDLAARNC<br>MLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDYRQ<br>GRIAKMPVKWIAIESLADRVTYTSKSDVW<br>SFGVTMWEIATRGTPTYPGVENSEIYDYL<br>RQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELN<br>PQDRPSFTELREDLENTLKALPPAQEPDEI<br>LYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQDP<br>PKDCSCSLTAAEVHPAGRYVLCPSSTTPSP<br>AQPADRGSPAAPGQEDGA |                                    |
| SEQ ID NO:<br>136 | 511 VH   | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>SSYAMNWVRQAPGKGLEWVSGISGGG<br>HTYHADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKDRYDILTGYYNLLD<br>YWGQGTLVTVSS  | Ig2-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO:<br>137 | 511 VH CDR1  | GFTFSSYA  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>138 | 511 VH CDR2  | ISGSGGHT  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>139 | 511 VH CDR3  | AKDRYDILTGYYNLLDY   |                                    |

|                   |  |  |                                    |
|-------------------|--|--|------------------------------------|
| SEQ ID NO:<br>140 | 511 VL   | DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS<br>SWLAWYQQKPEEAPKSLIYAASSLQSGV<br>PSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC<br>QQYNSYPLTFGGGAKVEIK   |                                    |
| SEQ ID NO:<br>141 | 511 VL CDR1  | QGISSW   |                                    |
|                   | 511 VL CDR2  | AAC  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>142 | 511 VL CDR3  | QQYNSYPLT  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>143 | 061 VH   | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGY<br>AFTGYGISWVRQAPGQGLEWIGWISAYN<br>GNTNYVQNLQDRVTMTTDTSTAYMELR<br>SLRSDDTAVYYCARDHISMLRGIIRNYW<br>GQGTLTVSS   | Ig1-<br>домен<br>связывающее<br>Ab |
| SEQ ID NO:<br>144 | 061 VL   | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVS<br>SYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGI<br>PARFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYC<br>QQRSSWPRLTFGGGKVEIK   |                                    |
| SEQ ID NO:<br>145 | 137 VH   | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGT<br>FSRYAISWVRQAPGQGLEWMGRIPIVGI<br>ANYAQKFQGRVTLTADKSTAYMELSSLR<br>SEDTAVYYCAREAGYSSSWYAEYFQHW<br>GQGTLTVSS  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>146 | 137 VL   | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS<br>SNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATG<br>FPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYY<br>CQQYGSSPYTFGQGTKLEIK  |                                    |
| SEQ ID NO:<br>147 | AXL яванского<br>макака<br>(номер GenBank<br>HB387229.1) | AWRCPRMGRVPLAWCLALCGWVCMAP<br>RGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLRC<br>QLQVQGEPEVHWLRDQGILELADSTQT<br>QVPLGEDEQDDWIVVSQLRIASLQLSDA<br>GQYQCLVFLGHQNFVSQPGYVGLLEGLPY<br>FLEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPV<br>DLLWLQDAVPLATAPGHGPQRNLHVPGL<br>NKTSSFSCAEHNAKGVTTSTRATITVLPQ<br>QPRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPL<br>THCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLT<br>LQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS<br>SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA<br>TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLA<br>YQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLLELQGDGS<br>VSNLTVCAAYTAAGDGPWVSLPVPLEA<br>WRPGQAQPVHQLVKETSAPAFSWPWWY<br>ILLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRY<br>GEVFEPTVERGELVVRVYRVRKSYSRRTTE<br>ATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKVAL<br>GKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDSIKLVAV<br>KTMKIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHP<br>NVMRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMK<br>HGDLHSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLVKF<br>MADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNCML<br>NENMSVCVADFGLSKKIYNGDYRQGR<br>AKMPVKWIAIESLADR VYTSKSDVWSFG<br>VTMWEIATRGQTPYPGVENSEIYDYL<br>RQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQ |                                    |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | DRPSFTELREDLENTLKA<br>LPPAQEPDEILY<br>VNMDEGGGYPEPPGA<br>AAGGADPPTQLDPK<br>DSCSCLTSAEVHPAGRY<br>VLCSTAPSPAQ<br>PADRGSPAAPGQEDGA |  |
|--|--|---|--|

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать как дополнительное ограничение объема настоящего раскрытия.

### **ПРИМЕРЫ**

*Пример 1 - Экспрессия Axl в опухолевых тканях, полученных от пациентов, которые были резистентны к терапии, направленной на PD-1 или PD-L1, или имели рецидив.*

#### Иммуногистохимия

Экспрессию AXL оценивали в свежерезанных залитых парафином и зафиксированных формалином (FFPE) опухолевых тканях, полученных от пациентов с солидными опухолями, такими как рак пищевода, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN), рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак яичников/маточной трубы, рак шейки матки, рак эндометрия, меланома, колоректальный рак (CRC), рак поджелудочной железы, почечно-клеточная карцинома (RCC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак печени, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, глиобластома, мезотелиома, карцинома из клеток Меркеля и саркома, которые были резистентными или невосприимчивыми к таргетной терапии PD-1 или PD-L1 или имели рецидив. Окрашивание проводили вручную в стойках для предметных стекол Sequenza (Ted Pella Inc., Реддинг, Калифорния, США; кат. № 36105) или на Ventana BenchMark Ultra (ИНС Autostainer) с кроличьим поликлональным антителом против Axl человека H-124 (Santa Cruz, Даллас, Техас, США).

Перед окрашиванием предметные стекла FFPE депарафинизировали в 100% ксилоле (Sigma-Aldrich, cat. № 16446; трижды, 5 мин.) и обезвоживали в 96% этаноле (Sigma Aldrich, cat. № 32294; два раза по 5 мин) при комнатной температуре. После этого выполняли поиск антигена. Препараты ИНС инкубировали в цитратном буфере (pH 6; DAKO; кат. № S2369) на 5 мин. и блокировали для эндогенной пероксидазы в цитрат/фосфатном буфере (0,43 М лимонная кислота, 0,35 М Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O; pH 5,8) при комнатной температуре в течение 15 мин. Предметные стекла инкубировали в 10% нормальной сыворотке крови человека (CLB/Sanquin, cat. № K1146) в PBS перед инкубацией с первичными антителами. Экспрессию Axl определяли путем инкубации с кроличьими поликлональными антителами H-124 против Axl человека в PBS с



добавлением 2% нормальной сыворотки человека при комнатной температуре в течение 60 мин. Предметные стекла промывали PBS с добавлением 0,1% Tween-20 (дважды по 3 мин), и связывание кроличьих антител, специфичных к Ax1, определяли с помощью неразбавленных поликлональных HRP-меченных антител против IgG кролика Bright Vision. HRP визуализировали хромофором 3-амино-9-этилкарбазолом (AEC) (красный цвет; Sigma, кат. № A6926-100TAB); ядра докрашивали гематоксилином (ДАКО, кат. № S3309). Предметные стекла анализировались сертифицированным патологом, который оценивал интенсивность и локализацию окрашивания Ax1 в каждом образце.

*Пример 2 - Противоопухолевая активность перекрестно-реактивного мышинового AXL-ADC в модели сингенной опухоли, экспрессирующей Ax1*

Ax1-антитело YW327.6S2 (Ye et al., 2010 (b)), которое перекрестно реагирует с Ax1 мыши, конъюгировано с vcMMAE в соответствии со способом, описанным ранее (WO 2016/005593). Противоопухолевую активность этого мышинового перекрестно-реактивного AXL-ADC in vivo определяли на модели сингенной мышиной опухоли B16-F10 после предварительной обработки PD1 или PD-L1 блокирующими антителами. Клетки B16-F10 (ATCC, кат. CRL-6475) трансфицировали полноразмерным Ax1 мыши и отбирали и размножали стабильно экспрессирующие Ax1 клетки B16-F10-AXL.

Индукцию опухоли осуществляли путем подкожной инъекции  $1 \times 10^5$  клеток B16-F10 дикого типа или клеток B16-F10-AXL в правый бок самок мышей C57Bl/6. Лечение начинали, когда средний размер опухоли достигал  $> 100\text{-}200 \text{ мм}^3$  и наблюдали отчетливый рост опухоли. Два раза в неделю (каждые 3-4 дня) мышам внутрибрюшинно вводили 5 мг/кг антитела против PD-1 мыши (Bio X Cell, West Lebanon, NH; Clone RMP1-14; кат. № BP0146) или 5 мг/кг антитела против PD-L1 мыши (Bio X Cell; клон 10F.9G2; кат. № BP0101) до тех пор, пока не будет наблюдаться прогрессирование роста опухоли. Затем мыши внутривенно или внутрибрюшинно получали однократную дозу или всего 4 дозы в течение 2 недель (каждые 3-4 дня) мышинового перекрестно-реактивного AXL-ADC (4 и 8 мг/кг), контрольного ADC (IgG1-b12-MMAE, 8 мг/кг) или контрольного антитела (неконъюгированный IgG1-b12, 8 мг/кг), как указано. Объем опухоли определяли не реже двух раз в неделю. Объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) рассчитывали на основе измерений штангенциркулем (PLEXX) как:  $0,52 \times (\text{длина}) \times (\text{ширина})^2$ .

*Пример 3 - Выработка антител*

AXL-специфическое антитело IgG1-AXL-107 (WO 2016/005593) и антитело изотипического контроля IgG1-b12 (Barbas, CF. J Mol Biol. 1993 Apr 5; 230 (3): 812-23) экспрессировали в виде IgG1,к. Смеси плазмидной ДНК, кодирующие тяжелые и легкие цепи антител, транзиторно трансфицировали в клетки Expi293F (Life technologies, США) с

использованием 293fectin (Life technologies), по существу, как описано Vink et al. (Vink et al., Methods, 65 (1), 5–10 2014). Антитела очищали хроматографией на иммобилизованном белке G. Партии белков анализировали с помощью ряда биоаналитических анализов, включая SDS-PAGE, эксклюзионную хроматографию и измерение уровней эндотоксина. Очищенные антитела конъюгировали с малеимидакапроил-валин-цитруллин-пара-аминобензоилоксикарбонил-монометилауристатином E (vcMMAE), содержащим расщепляемый протеазой дипептид валин-цитруллин, как описано (Doronina, S.O. et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21, 778–784). Среднее соотношение лекарственное средство-антитело составляло 4: 1. Анти-PD1 антитело пембролизумаб (KEYTRUDA®, MSD) получили на коммерческой основе у SelleckChem (кат. №: A2005).

*Пример 4 - Выделение и создание человеческих MART-1-специфических CD8 T-клеток*

Ретровирус T-клеточного рецептора (TCR) MART-1 (1D3) продуцировали в линии упаковывающих клеток, как описано ранее (Jorritsma et al. (2007) Blood; 110, 3564–3572). Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли из лейкоцитов здоровых доноров (Sanquin, Амстердам, Нидерланды) центрифугированием в градиенте плотности с использованием Lymphoprep (Stem Cell Technologies). CD8<sup>+</sup> T-клетки очищали с использованием CD8 Dynabeads (Thermo Fisher Scientific), активировали в течение 48 часов на 24-луночном планшете, не обработанном культуральной средой, который предварительно покрывали в течение ночи антителами  $\alpha$ CD3 и  $\alpha$ CD28 (eBioscience, 16-0037-85 и 16-0289-85, соответственно), по  $2 \times 10^6$  на лунку. Активированные CD8 T-клетки собирали и смешивали с TCR-ретровирусом (MART-1 T-клетки) или пустым ретровирусом (контрольные T-клетки) и подвергали центрифугированию на покрытом ретронектином (Takara, 25 мкг на лунку) не обработанном культуральной средой 24-луночном планшете в течение 2 часов при 2000 x g. Через 24 часа T-клетки собирали и поддерживали в среде RPMI (Gibco), содержащей 10% человеческой сыворотки (One Lambda), 100 единиц на мл пенициллина, 100 мкг на мл стрептомицина, 100 единиц на мл IL-2 (Proleukin, Novartis), 10 нг на мл IL-7 (ImmunoTools) и 10 нг на мл IL-15 (ImmunoTools).

*Пример 5 - Противоопухолевая активность IgG1-AXL-107-vcMMAE на модели ксенотрансплантата меланомы SkMel-147 у мышей, устойчивых к обработке анти-PD-1*

Противоопухолевая активность IgG1-AXL-107-vcMMAE (HuMax®-AXL-ADC) по сравнению с анти-PD-1 (пембролизумаб) оценивали на модели ксенотрансплантата меланомы человека SkMel-147 на мышах, которые систематически получали человеческие

Т-клетки, которые были сконструированы для экспрессии меланома-специфического Т-клеточного рецептора (TCR) против MART-1. Перед инокуляцией мышей клетками SkMel-147 клетки трансдуцировали антигеном (MART-1), а также правильным гаплотипом HLA (HLA-A2), чтобы MART-1-специфические Т-клетки распознавали опухолевые клетки.

#### Клеточная линия и условия культивирования клеток

Клеточную линию меланомы SkMel-147 культивировали в среде DMEM (Gibco) с фетальной бычьей сывороткой (Sigma), 100 Ед/мл пенициллина (Gibco) и 0,1 мг/мл стрептомицина (Gibco) в стандартных условиях, и регулярно проверяли на отсутствие микоплазмы с помощью ПЦР.

#### Трансдукция HLA-A2 и MART-1 в SkMel-147

MART-126-35 и HLA-A2 вводили с использованием лентивирусных и ретровирусных конструкций. Конструкции для лентивируса упаковывали в лентивирус с использованием двух вспомогательных плазмид (psPax и MS2G, Addgene) в клетках HEK293T. Конструкции для ретровируса получали в линии упаковывающих клеток (клетки Fly). Вирусную надосадочную жидкость либо мгновенно замораживали, либо немедленно использовали для инфекции. Двойные положительные клетки MART-126-35-Katushka и HLA-A2-GFP сортировали с помощью проточной цитометрии и высевали в 96-луночные планшеты по одной клетке на лунку. Когда отдельные клетки выросли, экспрессию HLA-A2 и MART-Katushka подтверждали с помощью FACS.

#### Модель ксенотрансплантата SkMel-147 и обработка

Самцам и самкам мышей NOD-SCID Gamma (NSG) в возрасте 8-14 недель (выращенных в Нидерландском институте онкологии (NKI), Амстердам, Нидерланды) подкожно вводили в правый бок  $1 \times 10^6$  опухолевых клеток SkMel-147. Опухоли измеряли три раза в неделю штангенциркулем, и когда опухоли составляли  $50 \text{ мм}^3$  (через 9 дней), животных случайным образом распределяли по следующим группам обработки:

1. Контрольные Т-клетки + контрольный ADC (n = 9)
2. Т-клетки MART-1 + контрольный ADC (n = 10)
3. Контрольные Т-клетки + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n = 10)
4. MART-1 Т-клетки + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n = 10)
5. Т-клетки MART-1 + контрольный ADC + анти-PD1 (n = 9)

На 9 день мышам в.в. вводили однократную дозу (2 мг/кг) IgG1-AXL-107-vcMMAE или контрольного ADC (IgG1-b12-vcMMAE). Одновременно мышам в.в. вводили MART-1 или контрольные Т-клетки в дозе  $5 \times 10^6$  клеток/мышь. Общий введенный объем разбавляли до 200 мкл на мышь в PBS. Для поддержания Т-клеток все мыши получали

внутрибрюшинно (в.б.) инъекцию 100000 МЕ IL-2 (Proleukin, Novartis; разведенного в 100 мкл PBS) в течение 3 дней подряд.

Одной отобранной группе (группа 5) анти-PD1 (пембролизумаб, SelleckChem) вводили еженедельно посредством в.б. инъекции, начиная с 9 дня, в дозе 5 мг/кг.

Объем опухолей измеряли 3 раза в неделю независимым зоотехником слепым методом. Объем опухоли рассчитывали следующим образом: длина (мм) x ширина (мм)/2. Опухоли собирали, когда они достигали 1000 мм<sup>3</sup>.

#### Последовательная обработка SkMel-147

Для выбранных групп (контрольные Т-клетки + контрольный ADC, MART-1 Т-клетки + контрольный ADC, MART + 1 Т-клетки + контрольный ADC + анти-PD1) подмножество мышей последовательно обрабатывали IgG1-AXL-107-vcMMAE. Мышей отбирали для последовательного лечения на основе аналогичного объема опухоли ~ 650 мм<sup>3</sup>. IgG1-AXL-107-vcMMAE вводили еженедельно в.в. вводили в дозе 4 мг/кг.

#### Результаты

Противоопухолевые эффекты IgG1-AXL-107-vcMMAE по сравнению с анти-PD1 (пембролизумаб) на мышинной модели ксенотрансплантата человека SKMel-147 оценивали в контексте опухолеспецифического ответа Т-клеток человека. Таким образом, экспрессирующая AXL линия клеток меланомы человека SkMel-147 была сначала трансдуцирована как антигеном (MART-1), так и правильным гаплотипом HLA (HLA-A2), чтобы опухолеспецифические Т-клетки распознали опухолевые клетки. Впоследствии мышей инокулировали этими клетками, и после создания ксенотрансплантата мышей случайным образом распределяли в разные группы лечения (см. выше) и вводили разовую дозу ADC и Т-клеток, в то время как одна выбранная группа получала дополнительные еженедельные инъекции анти-PD1.

Мыши, получавшие опухолевые антиген-специфические Т-клетки (Т-клетки MART-1) в комбинации с контрольным ADC, не показали дифференциального эффекта в отношении роста опухоли по сравнению с мышами, которые получали контрольные неспецифические Т-клетки (Ctrl Т-клетки) в комбинации с управляйте ADC (Фигура 1). Кроме того, не было отмечено контроля опухоли у мышей, которые получали лечение анти-PD1 в сочетании с антиген-специфическими Т-клетками (MART-1 Т-клетки) и контрольным ADC, что указывает на то, что эта модель устойчива к ингибированию оси PD-1/PDL-1 (Фигура 1). Для сравнения, обработка IgG1-AXL-107-vcMMAE вызывала регрессию опухоли после однократной дозы 2 мг/кг. Этот эффект наблюдался у мышей, которые получали контрольные Т-клетки, и дополнительно усиливался при использовании MART-1 Т-клеток. Обработка IgG1-AXL-107-vcMMAE в контексте

MART-1 Т-клеток также увеличивала продолжительность жизни этих мышей по сравнению со всеми другими группами, как показано на кривой выживаемости (Фигура 2).

Затем, когда средний размер опухоли достиг  $\sim 650 \text{ мм}^3$ , около половины мышей из группы 1 (Ctrl Т-клетки + Ctrl ADC), группы 2 (MART-1 Т-клетки + Ctrl ADC) и группы 5 (MART + 1 Т-клетки) + Ctrl ADC + анти-PD1) последовательно обрабатывали IgG1-AXL-107-vcMMAE в дозе 4 мг/кг еженедельно в.в. инъекциями. В то время как опухоли, которые не получали дополнительной обработки, быстро достигли максимального объема опухоли, мыши, обработанные IgG1-AXL-107-vcMMAE, показали сильную регрессию опухоли с уменьшением объема опухоли с около  $900 \text{ мм}^3$  до менее чем  $100 \text{ мм}^3$  за две недели (Фигура 3).

Это показывает, что IgG1-AXL-107-vcMMAE индуцирует противоопухолевые эффекты и улучшение выживаемости в модели меланомы человека SkMel-147, которая устойчива к ингибированию пути PD-1 в контексте опухолеспецифических Т-клеток. В то время как блокада PD-1 в присутствии опухолеспецифических Т-клеток не влияла на рост и выживаемость опухоли в этой модели, IgG1-AXL-107-vcMMAE продемонстрировал сильные противоопухолевые эффекты и эффекты выживания в присутствии опухолеспецифических Т-клеток. Эти результаты также показывают, что последовательная обработка с помощью IgG1-AXL-107-vcMMAE может принести пользу в качестве единственного агента в опухолях, резистентных к PD-1, в присутствии опухолеспецифических Т-клеток, что указывает на то, что IgG1-AXL-107-vcMMAE может быть эффективным в опухолях, которые прогрессировали при обработке ингибитором PD-1.

*Пример 6 - Противоопухолевая активность IgG1-AXL-107-vcMMAE на модели ксенотрансплантата меланомы BLM, устойчивой к обработке анти-PD-1*

Противоопухолевую активность IgG1-AXL-107-vcMMAE по сравнению с анти-PD1 (пембролизумаб) оценивали на модели ксенотрансплантата меланомы человека BLM у мышей, которые систематически получали человеческие Т-клетки, которые были сконструированы для экспрессии меланома-специфического Т-клеточного рецептора (TCR) против MART-1. Перед инокуляцией мышей клетками BLM, клетки трансдуцировали антигеном (MART-1), а также правильным гаплотипом HLA (HLA-A2), чтобы MART-1-специфические Т-клетки распознавали опухолевые клетки.

Клеточная линия и условия культивирования клеток

Клеточную линию меланомы BLM культивировали в среде DMEM (Gibco) с фетальной бычьей сывороткой (Sigma), 100 ед/мл пенициллина (Gibco) и 0,1 мг/мл

стрептомицина (Gibco) в стандартных условиях, и регулярно проверяли на отсутствие микоплазмы с помощью ПЦР.

#### Трансдукция HLA-A2 и MART-1 в BLM

MART-126-35 и HLA-A2 вводили с использованием лентивирусных и ретровирусных конструкций. Конструкции для лентивируса упаковывали в лентивирус с использованием двух вспомогательных плазмид (psPax и MS2G, Addgene) в клетках HEK293T. Конструкции для ретровируса получали в линии упаковывающих клеток (клетки Fly). Вирусную надосадочную жидкость либо мгновенно замораживали, либо немедленно использовали для инфекции. MART-126-35 -Katushka-положительные клетки сортировали методом проточной цитометрии и высевали в 96-луночные планшеты по одной клетке на лунку. Когда единичные клетки выросли, экспрессию MART-Katushka и HLA-A2 подтверждали с помощью FACS.

#### Модель ксенотрансплантата BLM и обработка

Самцам и самкам мышей NOD-SCID Gamma (NSG) в возрасте 8-14 недель (выращенных в Нидерландском институте онкологии (NKI), Амстердам, Нидерланды) подкожно вводили в правый бок  $1 \times 10^6$  опухолевых клеток BLM. Опухоли измеряли три раза в неделю штангенциркулем, и когда опухоли составляли  $100 \text{ мм}^3$  (через 7 дней), животных случайным образом распределяли по следующим группам обработки:

1. Контрольные Т-клетки + контрольный ADC (n = 7)
2. Т-клетки MART-1 + контрольный ADC (n = 8)
3. Контрольные Т-клетки + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n = 8)
4. MART-1 Т-клетки + IgG1-AXL-107-vcMMAE (n = 8)
5. Т-клетки MART-1 + контрольный ADC + анти-PD1 (n = 10)

На 7-й день мышам в.в. вводили однократную дозу (4 мг/кг) IgG1-AXL-107-vcMMAE или контрольного ADC (IgG1-b12-vcMMAE). Одновременно мышам в.в. вводили MART-1 или контрольные Т-клетки в дозе  $5 \times 10^6$  клеток/мышь. Общий введенный объем разбавляли до 200 мкл на мышь в PBS. Для поддержания Т-клеток все мыши получали внутривентриально (в.б.) инъекцию 100000 ME IL-2 (Proleukin, Novartis; разведенного в 100 мкл PBS) в течение 3 дней подряд.

Одной отобранной группе (группа 5) анти-PD1 (пембролизумаб, SelleckChem) вводили еженедельно посредством в.б. инъекции, начиная с 7 дня, в дозе 5 мг/кг.

Объем опухолей измеряли 3 раза в неделю независимым зоотехником слепым методом. Объем опухоли рассчитывали следующим образом: длина (мм) x ширина (мм)/2. Опухоли собирали, когда они достигали  $1000 \text{ мм}^3$ .

## Результаты

Противоопухолевые эффекты IgG1-AXL-107-vcMMAE по сравнению с анти-PD-1 (пембролизумаб) на мышинной модели ксенотрансплантата человека BLM оценивали в контексте опухолеспецифического ответа Т-клеток человека. Таким образом, клеточная линия меланомы человека BLM была сначала трансдуцирована антигеном (MART-1) и правильным гаплотипом HLA (HLA-A2), чтобы опухолеспецифические Т-клетки распознали опухолевые клетки. Впоследствии мышей инокулировали этими клетками, и после создания ксенотрансплантата мышей случайным образом распределяли в разные группы лечения (см. выше) и вводили разовую дозу ADC и Т-клеток, в то время как одна выбранная группа получала дополнительные еженедельные инъекции анти-PD1.

Мыши, получавшие антиген-специфические Т-клетки (MART-1 Т-клетки) в комбинации с контрольным ADC, показали некоторое ингибирование роста опухоли по сравнению с мышами, которые получали контрольные неспецифические Т-клетки (Ctrl Т-клетки) в комбинации с контрольным ADC (Фигура 4). Однако не было отмечено усиленного ингибирования роста опухоли у мышей, которые получали обработку анти-PD1 в сочетании с антиген-специфическими Т-клетками (MART-1 Т-клетки) и контрольным ADC, что указывает на резистентность этой модели к оси ингибирования PD-1/PDL-1 (Фигура 4). Для сравнения, обработка IgG1-AXL-107-vcMMAE индуцировала регрессию опухоли после однократной дозы 4 мг/кг. Этот эффект наблюдался у мышей, которые получали контрольные Т-клетки, и дополнительно усиливался при использовании MART-1 Т-клеток. В обоих случаях обработка IgG1-AXL-107-vcMMAE приводила к более сильным противоопухолевым эффектам по сравнению с опухолеспецифическими Т-клетками отдельно или в комбинации с анти-PD1. Обработка IgG1-AXL-107-vcMMAE в контексте MART-1 Т-клеток также увеличивала продолжительность жизни этих мышей по сравнению со всеми другими группами, что показано с помощью кривой выживаемости (Фигура 5).

Эти результаты показывают, что лечение IgG1-AXL-107-vcMMAE эффективно в модели меланомы человека BLM, которая устойчива к обработке анти-PD1 в условиях опухолеспецифических Т-клеток. В то время как ингибирование PD-1 в присутствии опухолеспецифических Т-клеток не влияло на рост и выживаемость опухоли, IgG1-AXL-107-vcMMAE приводил к значительному уменьшению опухоли и увеличению выживаемости, что согласуется с эффективностью в опухолях, устойчивых к блокаде оси PD-1/PDL-1.

*Пример 7 - Первое открытое исследование с увеличением дозы на людях с расширенными когортами для оценки безопасности конъюгата Axl-специфического*

*антитело-лекарственное средство (NuMax®-AXL-ADC; энаптамаб ведотин) у пациентов с солидными опухолями*

Настоящее исследование представляло собой открытое многоцентровое исследование безопасности NuMax AXL ADC фазы I/IIa в смешанной популяции пациентов с солидными опухолями, которые, согласно литературным данным, обладают сверхэкспрессией Ax1, и для которых применение системных ингибиторов тубулина являлось частью стандарта лечения (SoC). Исследование состояло из двух частей; часть увеличения дозы (фаза I, впервые на человеке (FIH)) и часть расширения (фаза IIa).

Часть увеличения дозы состоит из двух смещенных ветвей для определения наиболее оптимального режима дозирования:

- 1Q3W: Дозирование один раз в 3 недели
- 3Q4W: Еженедельное дозирование в течение 3 недель, за которым следует одна неделя без лечения.

Цель расширенной части исследования заключалась в предоставлении дополнительных данных о безопасности, переносимости, ФК и противоопухолевой активности выбранной дозы. Общий дизайн исследования представлен на Фигуре 6.

#### **Критерии включения:**

Пациенты должны были соответствовать всем следующим критериям включения, прежде чем им было разрешено участвовать в исследовании:

1. В части увеличения дозы: пациенты с рецидивирующим или рефрактерным раком яичника, шейки матки, эндометрия, щитовидной железы, немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) или меланомой (кожная, слизистая, акральная или увеальная меланома), которым не помогла доступная стандартная терапия или которые не являются кандидатами на стандартную терапию и для которых, по мнению исследователя, экспериментальная терапия с использованием NuMax-AXL-ADC, возможно, будет полезной.

2. Для части расширения: пациенты с рецидивирующей или рефрактерной, на поздней стадии и/или метастазирующей злокачественной опухолью, которые не были кандидатами на стандартную терапию и для которых, по мнению исследователя, экспериментальная терапия с помощью NuMax-AXL-ADC может быть полезной.

Когорты расширения включали пациентов с солидными опухолями, например, немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), меланомой (включая меланому кожи, акральной области и слизистой оболочки). Пациенты были включены по следующим критериям:

- Документированное прогрессирующее заболевание во время или после



последнего предшествующего лечения

- Последнее лечение перед включением в исследование было лечение ингибитором PD-1/PD-L1.

Для следующего условия в расширенных когортах требовалось одобрение на включение в исследование медицинским работником спонсора:

- если зарегистрированное прогрессирование не было связано с поддающимся измерению заболеванием (то есть симптоматическое прогрессирование).

Пациенты должны были иметь поддающееся измерению заболевание согласно RECIST (критерии оценки ответа при солидных опухолях) версии 1.1.

- Минимум одно поражение размером  $\geq 10$  мм (или в два раза больше толщины среза, если срезы не были толщиной 5 мм) в наибольшем диаметре (LD) из необлученной области-

- Поражение лимфатических узлов размером  $\geq 15$  мм в наименьшем диаметре из необлученной области.

- Если целевые поражения были расположены в пределах ранее облученной области, пациенты могли быть включены в исследование, если:

- целевые поражения не облучались в течение последних 3 месяцев.

- Было продемонстрировано прогрессирование целевого поражения «на месте» и после принятия спонсором

В части увеличения дозы пациенты с раком яичников могли быть включены на основании положительности СА 125 в соответствии с рекомендациями для межгрупповых гинекологических больных (Rustin et al., 2004; Rustin et al., 2011); только если у них был образец для предварительной обработки, который как минимум в два раза превышал верхний предел референсного диапазона и в течение 2 недель до начала лечения.

Пациенты не подлежали оценке с помощью СА 125, если они получали мышинные антитела (если для используемого анализа не было показано, что на него не влияют человеческие антитела против мышинных антител) или если имело место медицинское и/или хирургическое вмешательство в их брюшину или плевру во время предыдущих 28 дней (например, при парацентезе).

В части увеличения дозы от всех пациентов требовалось предоставить образец опухолевой ткани (фиксированные формалином, залитые парафином (FFPE) блоки/предметные стекла) из архивной ткани или свежую биопсию, взятую перед циклом 1, визитом 1, предпочтительно на поздней стадии заболевания.

В части расширения, все пациенты должны были предоставить обязательную свежую биопсию (блоки/слайды с FFPE-тканью) при скрининге (аспираты неприемлемы),

которая содержала опухолевую ткань и была взята после неудачи/остановки последнего предшествующего лечения, пока это не станет клинически невозможным при документальном оформлении исследователем. Документация на отправку свежей FFPE-биопсии должна была быть предоставлена спонсору как часть пакета документов, подтверждающих соответствие критериям отбора, до введения первой дозы энапотамба ведотина. В случае, если было невозможно выполнить требуемые критерии для биопсии свежей опухоли, требовалось одобрение медицинского работника спонсора на включение в исследование. Кроме того, необходимо было забрать последний доступный архивный образец ткани опухоли, который был взят перед неудачей/прекращением последнего предшествующего лечения, если он был доступен.

Возраст  $\geq 18$  лет.

Иметь приемлемую функцию почек, определяемую как:

- Скорость клубочковой фильтрации (GFR) 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - например, согласно сокращенному уравнению модификации диеты при почечной недостаточности (MDRD):  $\geq$

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{SCr}-1,154) \times (\text{возраст}-0,203)$$

(где SCr, уровень креатинина сыворотки, выражается в мг/дл; умноженный на 0,742, если пациентом является женщина; умноженный на 1,212, если пациентом является афроамериканец).

- Не на диализе

Иметь приемлемую функцию печени, определяемую как:

- Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST)  $\leq 3$  раза выше верхней границы нормы (ULN); в случае наличия опухоли/метастазов в печени допускается  $\leq 5$  x ULN.

- Билирубин  $\leq 1,5$  x ULN, за исключением пациентов с диагнозом синдром Жильбера, прямой билирубин  $\leq 2$  x ULN

Иметь приемлемый гематологический статус, определяемый как:

- Гемоглобин  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $\sim 9$  г/дл).
- Абсолютное количество нейтрофилов (АНН)  $\geq 1500$ /мкл ( $1,5 \times 10^9$ /л).
- Количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л.

Иметь показатель общего состояния Восточной совместной онкологической группы (ECOG) от 0 до 1.

Прогнозируемая выживаемость не менее 3 месяцев.

Пациенты женского и мужского пола с детородным/репродуктивным потенциалом должны были согласиться на использование адекватной контрацепции во время

включения в исследование и в течение 6 месяцев после последней инфузии энаптамаба ведотина.

Пациенты должны были предоставить подписанную форму информированного согласия (ICF).

### **Критерий исключения**

Если применимо любое из следующего, пациент должен был не участвовать в исследовании:

#### Гематологические причины

1. Острый тромбоз глубоких вен или клинически значимая тромбоэмболия легочной артерии, нестабильная в течение как минимум 4 недель до первого введения энаптамаба ведотина.

2. Пациент, имеющий в анамнезе тромбоэмболические события и не желающий принимать профилактику тромбоэмболии.

#### Сердечно-сосудистые причины

3. Имеется клинически значимое заболевание сердца, в том числе:

- Начало нестабильной стенокардии в течение 6 месяцев после подписания ICF.

- Острый инфаркт миокарда в течение 6 месяцев с момента подписания ICF.

- Известная застойная сердечная недостаточность (степень III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); и/или известная сниженная фракция выброса сердца  $<45\%$  и/или исходный интервал QT, скорректированный по формуле Фридерисии (QTcF)  $> 480$  мсек, или неконтролируемая фибрилляция предсердий.

- Неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое артериальное давление  $\geq 160$  мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление  $\geq 100$  мм рт.ст., несмотря на оптимальное медицинское лечение.

#### Иммунологические причины

4. Текущие или недавние (в течение 1 года) доказательства значительного аутоиммунного заболевания, требующего лечения системными иммуносупрессивными препаратами, что может указывать на риск возникновения побочных эффектов, связанных с иммунитетом.

5. Пациенты с историей нежелательных явлений, связанных с иммунитетом 3 степени или выше, были исключены (нежелательные явления ниже 3 степени должны были обсуждаться со спонсором).

6. Пациенты с продолжающейся пневмонией при обследовании или с

неинфекционной пневмонией в анамнезе, которым потребовались стероиды.

Исключенные лекарства или схемы лечения

7. Получение поддержки гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) или гранулоцитарным/макрофагальным колониестимулирующим фактором за 3 недели до первого введения энапотамаб ведотина.

8. Получение кумулятивной дозы кортикостероидов  $> 150$  мг преднизона (или эквивалентных доз кортикостероидов) в течение двух недель до первого введения энапотамаб ведотина.

9. В анамнезе имелись аллергические реакции  $\geq 3$  степени на терапию моноклональными антителами, а также известная или предполагаемая аллергия или непереносимость любого агента, назначенного в ходе этого исследования.

Хирургия/процедуры

10. Крупное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до первого введения энапотамаб ведотина.

Центральная нервная система

11. В анамнезе любая интрацеребральная артериовенозная мальформация, церебральная аневризма, метастазы в мозг или инсульт.

- Преходящая ишемическая атака за  $\geq 6$  месяцев до скрининга была разрешена.
- Пациенты с известными или предполагаемыми симптомами метастазов в центральную нервную систему должны были пройти компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию головного и/или спинного мозга для документирования исходного статуса заболевания. Метастазы в спинной мозг были приемлемыми. Тем не менее, пациенты с известной компрессией спинного мозга, которая имела симптомы, или пациенты, которые не прошли окончательное лечение компрессии спинного мозга и впоследствии не имели признаков клинически стабильного заболевания (SD) в течение как минимум 28 дней, были исключены.

- В расширенных когортах был разрешен набор пациентов со стабильными метастазами в головной мозг, т.е. бессимптомными в течение последних 14 дней до начала лечения.

- Симптоматические неконтролируемые метастазы в головной мозг или лептоменингеальные метастазы. (Чтобы считаться «контролируемым» заболевание центральной нервной системы [ЦНС] должно было пройти лечение (например, лучевую или химиотерапию), по меньшей мере, за 2 недели до первого введения энапотамаб ведотина. У пациента не должно быть никаких новых или прогрессирующих признаков или симптомов, связанных с заболеванием ЦНС, и он должен принимать  $<10$  мг

преднизона или его эквивалента в день или не принимать стероиды). Пациенты, у которых были нелеченные метастазы в головной мозг и у которых не было симптомов, допускались к участию, если исследователь считал, что лечение этих метастазов не показано. Пациенты с компрессией спинного мозга могут рассматриваться для включения в исследование, если они получили окончательное лечение по этому поводу и доказательства клинически стабильного заболевания (SD) в течение как минимум 28 дней.

#### Предыдущая терапия

12. Любая противоопухолевая терапия, в том числе; низкомолекулярные вещества, иммунотерапия, химиотерапевтические моноклональные антитела или любое другое экспериментальное лекарственное средство в течение 5 периодов полувыведения, но не более 4 недель до первой инфузии. Принятыми исключениями были бисфосфонаты, деносумаб и агонист или антагонист гонадотропин-рилизинг гормона, действие которых могло продолжаться на протяжении всего исследования.

о Токсические эффекты предшествующей противоопухолевой терапии, считавшиеся хроническими, такие как усталость, вызванная химиотерапией, алоpecia или анорексия  $\leq 2$  степени, когда не ожидалось дальнейшего разрешения, не помешали пациенту участвовать в исследовании.

13. Любая предшествующая терапия конъюгированной или неконъюгированной полезной нагрузкой, нацеленной на сайт связывания производным ауристатина/барвинка. (Предыдущее лечение алкалоидами барвинка было разрешено в соответствии с критерием включения #1.)

14. Лучевая терапия в течение 14 дней до первого введения энапотамба ведотина. (Разрешена паллиативная лучевая терапия.

#### Другое раковое заболевание/метастазы

15. Известные прошлые или текущие злокачественные новообразования, кроме диагноза включения, за исключением:

- Карциномы шейки матки стадии 1B или менее.
- Неинвазивная базальноклеточная или плоскоклеточная карцинома кожи.
- Неинвазивный поверхностный рак мочевого пузыря.
- Рак предстательной железы с текущим уровнем PSA  $< 0,1$  нг/мл.
- Рак молочной железы у BRCA1- или BRCA2-положительных пациентов с раком яичников.
- Любое излечимое рак с полной ремиссией (ПР) продолжительностью  $> 2$  лет.

#### Другое

16. Пациенты с меланомой с LDH  $\geq 3$  x ULN.

17. Текущее серьезное неконтролируемое заболевание, в том числе:

- Серьезная незаживающая рана, язва кожи (любой степени) или перелом кости.

18. Наличие периферической нейропатии  $\geq 2$  степени.

19. Клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, требующая:

- В.в. лечения противoinфекционной терапией, которая была назначена менее чем за две недели до первой дозы, или

- Перорального лечения противoinфекционной терапией, которая проводилась менее чем за неделю до первой дозы.

- профилактической противoinфекционной терапии, которая проводилась без клинических симптомов (например, профилактика антибиотиками перед удалением зубов и т.д.).

20. Известна серопозитивная реакция на вирус иммунодефицита человека.

21. Известный анамнез/положительная серология на гепатит В (кроме случаев иммунитета из-за вакцинации или разрешенной естественной инфекции или за исключением пассивной иммунизации из-за терапии иммуноглобулином):

- Положительный тест на антитела к ядерным антигенам гепатита В (anti-HBc);

и

- Отрицательный тест на антитела к поверхностным антигенам гепатита В (anti-HBs).

22. Известные положительные серологические результаты на гепатит С (кроме случаев, связанных с терапией иммуноглобулином)

23. Злоупотребление психоактивными веществами, медицинские, психологические или социальные условия, которые могут помешать участию пациента в испытании или оценке результатов испытания

24. В анамнезе аллотрансплантата органа (кроме трансплантата роговицы) или аутологичного или аллогенного трансплантата костного мозга, или спасения стволовых клеток в течение 3 месяцев до первой дозы энаптамаб ведотина

25. Масса тела  $< 40$  кг

26. Беременные или кормящие женщины.

27. Пациентам не разрешается принимать участие в каких-либо других интервенционных испытаниях, пока они участвуют в текущем испытании.

Специально для NSCLC

28. Легочное кровотечение или гемоптизис  $> 2,5$  мл крови в течение 6 недель, если

причина не устранена и не решена медицинскими средствами.

29. В анамнезе острая пневмония.

**Повышение дозы и способ введения:**

1Q3W

В ходе повышения дозы в 1Q3W оценивалась оценка NuMax-AXL-ADC на семи основных уровнях доз: 0,3, 0,6, 1,0, 1,5, 2,0, 2,4 и 2,8 мг/кг и 4 дополнительных промежуточных уровнях доз 1,25, 1,8, 2,2 и 2,6 мг/кг. Допускалось дальнейшее повышение с шагом 0,4 мг/кг и дезэскалацией на 0,2 мг/кг, если не было заявлено значение MTD на уровне дозы до 2,8 мг/кг.

При повышении дозы 1Q3W пациенты получали 1 инфузию NuMax-AXL-ADC каждые три недели, как показано на Фигуре 7.

3Q4W

Когда минимум 8 пациентов прошли обработку и были оценены на предмет Дозо-лимитирующей токсичности (DLT), когорта 1,5 мг/кг была объявлена безопасной в группе 1Q3W, а прогнозируемая AUC для начальной дозы в группе 3Q4W была ниже заранее определенных пределов, была инициирована группа 3Q4W.

Повышение дозы 3Q4W проводили как стандартный дизайн 3 (+3), который оценивал NuMax-AXL-ADC в дозах (0,45), 0,6, 0,8, 1,0, 1,2 и 1,4 мг/кг. Эскалацию дозирования можно было продолжить до более высоких уровней с приращением до 20%, если 1,4 мг/кг достигались без серьезных проблем с безопасностью и повышение выше 1,4 мг/кг считалось безопасным. Ожидалось, что начальная доза составит 0,6 мг/кг (можно добавить уровень дозы 0,45 мг/кг), и в качестве дополнительной меры предосторожности, независимый Комитет по мониторингу данных (DMC) мог рекомендовать промежуточные уровни доз на любой стадии увеличения дозы.

При повышении дозы 3Q4W пациенты получали еженедельное дозирование в течение 3 недель, после чего следовала одна неделя без лечения, как показано на Фигуре 8. Пациентов лечили до тех пор, пока не наблюдалось прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Обоснование частоты введения дозы

В части увеличения дозы NuMax-AXL-ADC вводили 1Q3W в первой группе увеличения дозы и 3Q4W во второй группе увеличения дозы. Частота дозирования была основана на токсикокинетических и токсикологических данных, полученных на яванских макаках, из которых можно заключить адекватное восстановление параметров нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, а также приемлемый профиль безопасности в других отношениях. Никакого соответствующего накопления NuMax-AXL-ADC или

ММАЕ между циклами не предполагалось.

#### Подготовка к лечению

Дозу NuMax-AXL-ADC для введения готовила местная аптека с использованием асептических методов. NuMax-AXL-ADC поставлялся на объект/в аптеку в картонных коробках. Маркировка IMP проводилась в соответствии с местными стандартами и правилами.

Исследуемый лекарственный продукт (IMP) поставлялся во флаконах, содержащих 40 мг NuMax-AXL-ADC в виде лиофилизированного порошка. Порошок восстанавливали 4 мл воды для инъекций, получая раствор 10 мг/мл.

Восстановленный NuMax-AXL-ADC разводили в 100 мл инфузионном пакете с 0,9% NaCl в соответствии с дозой, назначенной пациенту.

NuMax-AXL-ADC (лиофилизированные флаконы) хранили в холодильнике при 2-8°C.

Требовалось, чтобы инфузия была завершена в течение 24 часов после восстановления флаконов NuMax-AXL-ADC. Для инфузии необходимо использовать встроенный фильтр 0,2 мкм. Необходимо ввести весь объем инфузии 100 мл из подготовленного инфузионного пакета, мертвый объем не предусмотрен.

#### Управление лечением

NuMax-AXL-ADC вводили в виде внутривенной инфузии. Дозу каждого пациента рассчитывали на основе массы пациента, округленного до ближайшего килограмма, то есть назначенная когортная доза в мг/кг x массу тела в кг. Для пациентов с индексом массы тела (BMI) более 30 кг/м<sup>2</sup> исследователь должен был использовать массу, которая, исходя из роста пациента, соответствует максимальному BMI 30.

Доза рассчитывалась по следующей формуле, если BMI превышал 30 кг/м<sup>2</sup>:

Доза (мг) = x (мг/кг) \* 30 (кг/м<sup>2</sup>) \* высота (м) \* высота (м) (где x обозначает уровень дозы)

NuMax-AXL-ADC вводили в течение как минимум 30 минут, и инфузию завершали в течение 4 часов. Инфузию завершали, когда линия инфузии обмывалась физиологическим раствором.

В части увеличения дозы было минимум 2 ночи между первым и вторым пациентом в каждой дозовой когорте для того, чтобы учесть любые проблемы безопасности при каждой новой дозе.

#### **Продолжительность лечения:**

В зависимости от того, в какую группу увеличения дозы был включен пациент, NuMax AXL ADC вводили либо 1Q3W, либо 3Q4W. Пациенты получали лечение NuMax-



AXL-ADC до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациенты наблюдались в течение 52 недель после окончания лечения. В расширенной части исследования пациенты получали NuMax AXL ADC в максимально переносимой дозе (MTD), найденной либо в схеме 1Q3W, либо в схеме 3Q4W, согласно рекомендациям DMC и подтверждению внутренним комитетом по безопасности спонсора.

### **Критерии оценки:**

#### Первичные конечные точки

- Дозо-лимитирующие токсичности (DLT)
- Побочные эффекты (AE): частота возникновения AE, серьезных нежелательных явлений (SAE), AE, связанных с инфузией, AE  $\geq$  3 степени и AE, связанных с IMP, во время исследования.

#### Вторичные конечные точки

- Лабораторные параметры безопасности (гематология и биохимия).
- Параметры ФК (клиренс, объем распределения и площадь под кривой концентрация-время [AUC<sub>0-Clast</sub> и AUC<sub>0-∞</sub>], максимальная концентрация [C<sub>max</sub>], время C<sub>max</sub> [T<sub>max</sub>], значения до введения дозы и период полувыведения NuMax-AXL-ADC и свободного токсина монометилауристатина E [MMAE]).
- Иммуногенность NuMax-AXL-ADC (антитела против лекарственных средств).
- Противоопухолевая активность, измеряемая по уменьшению размера опухоли (на основе оценок сканирования компьютерной томографией [КТ]), а также по изменению СА 125 у пациентов с раком яичников и изменению специфического антигена предстательной железы (PSA) у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (CRPC).
- Объективный ответ, выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа (DoR) и общая выживаемость (OS).
- Экспрессия Ax1 в биопсии опухоли.

### **Ответ**

Ответ при раковых солидных опухолях оценивали в соответствии с критериями RECIST версии 1.1, а для пациентов с раком яичников - в соответствии с RECIST 1.1 в сочетании с СА 125, как это определено Международной группой по изучению раковых опухолей женской репродуктивной системы (Rustin et al., 2011).

Таблица 5. Определение ответа (критерии RECIST v1.1)

|                               | 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% снижение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве эталона исходную сумму LD.  |
|                               | Стабильная болезнь (SD)          | Ни достаточного уменьшения размеров, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве эталона наименьшую сумму LD с момента начала лечения. |
|                               | Прогрессирующее заболевание (PD) | ≥ 20% увеличение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму LD, зарегистрированных с момента начала лечения или появления одного или нескольких 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 нескольких нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.  |
|                               | PD                               | Появление одного или нескольких новых поражений поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений.   |

### Оценка ответов и отчет о результатах

При повышении дозы оценка ответа проводилась исследователем и спонсором. В расширении оценка ответа проводилась исследователем и спонсором, а также группой внешних медицинских экспертов. Каждому пациенту присваивали одну из следующих категорий:

- 1) CR,
- 2) PR,
- 3) SD,
- 4) PD, или
- 5) Неоцениваемые

Пациенты в категориях ответа 1 и 2 считались отвечающими на лечение, а пациенты в категориях ответа 4 и 5 считались не отвечающими на лечение (прогрессирование заболевания). Считалось, что у пациентов в отвечающих категориях 1, 2 и 3 заболевание находилось под контролем.

Должны были быть представлены списки данных индивидуальных пациентов и краткое изложение объективного ответа, наилучшего общего ответа опухоли (основанного в первую очередь на подтвержденном, но также и на неподтвержденном ответе) и контроля болезни.

Для пациентов с раком яичников ответы должны были быть оценены и представлены в соответствии с RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., 2009), CA 125 и комбинацией двух наборов критериев ответа в соответствии с определениями Международной группы по изучению раковых опухолей женской репродуктивной системы (Rustin et al., 2011).

Для пациентов с раком предстательной железы ответы должны были быть оценены и представлены в соответствии с RECIST 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) и PSA в соответствии с Обновленными рекомендациями Рабочей группы 3 по клиническим исследованиям рака предстательной железы (Scher et al, 2016).

#### Выживаемость без прогрессирования

PFS определяется как количество дней от визита 1 в цикле 1 до первого PD или смерти. При анализе учитывались только случаи смерти, произошедшие в течение 30 дней после последней оценки прогрессирования. Если в течение этого периода смерти не наблюдалось, PFS подвергалась цензуре при последней оценке прогрессирования. PFS рассчитывали и представляли графически для всех пациентов, а также суммировали с использованием методов анализа выживаемости: функции распределения должны были быть оценены с использованием метода Каплана-Мейера, а время должно было быть подвергнуто цензуре в соответствии с таблицей A в Приложении 3 к Руководству FDA для отрасли: Конечные точки клинических испытаний для утверждения противоопухолевых лекарственных средств и биопрепаратов (2007).

#### Продолжительность ответа

DoR определяется как количество дней от первого документального подтверждения объективного ответа опухоли (CR или PR) до даты первого PD или смерти. DoR должен был быть проанализирован с использованием той же статистической методологии, что и PFS.

#### Общая выживаемость

Общая выживаемость (OS) определяется как количество дней от посещения 1 в цикле 1 до смерти. OS анализировали с использованием той же статистической методологии, что и PFS и DoR, за исключением того, что цензура не применялась ни при пропуске посещений, ни при назначении новых противоопухолевых методов лечения.

#### Уменьшение размеров опухоли

Уменьшение размеров опухоли (на основе оценок компьютерной томографией)

перечисляли и суммировали для каждого источника (радиолог, центральное считывание).

### **Результаты:**

#### **Повышение дозы**

**Результаты:** 47 пациентов с NSCLC (n = 8), меланомой (n = 9), раком яичников (n = 22), шейки матки (n = 3) и эндометрия (n = 5), включили в фазу 1 (1Q3W n = 32; 3Q4W n = 15). Большинство пациентов составляли женщины (87%), белые (94%) и в возрасте <65 лет (66%). Максимальная переносимая доза (MTD) составляла 2,2 мг/кг в группе 1Q3W и 1,0 мг/кг в группе 3Q4W; Рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D) составляла 2,2 мг/кг для режима дозирования 1Q3W. Медиана периода полувыведения энапотамба ведотина составляла 0,9–2,2 дня в зависимости от доз/режимов. У 47 пациентов было 6 DLT (Таблица). Наиболее частыми побочными эффектами (любой степени; у ≥40% пациентов) были утомляемость (64%), тошнота (57%), запор (57%), диарея (47%), рвота (45%) и снижение аппетита (43%). У трех пациентов в группе 1Q3W был частичный ответ (1 NSCLC [доза 2,2 мг/кг]; 2 с раком яичников [уровни доз 1,5 и 2,4 мг/кг]).

**Выводы:** RP2D монотерапии энапотамбом ведотином у подвергнутых предварительному лечению пациентов с солидными опухолями составлял 2,2 мг/кг в 1Q3W. Энапотамб Ведотин показал обнадеживающую предварительную противоопухолевую активность.

| <b>DLT</b>             | <b>Доза, мг/кг (n)</b> |
|------------------------|------------------------|
| 1Q3W                   |                        |
| Запор                  | 2 (1); 2,2 (1)         |
| Рвота                  | 2,2 (1)                |
| увеличение GGT         | 2,4 (1)                |
| 3Q4W                   |                        |
| Фебрильная нейтропения | 1,2 (1)                |
| Диарея                 | 1,2 (1)                |

#### **Пациенты с NSCLC, примеры объектов:**

##### **Объект 401**

Эту 71-летнюю белую пациентку включили в исследование GEN1021 и она подписала форму информированного согласия 11 апреля 2018 года в одном из центров Великобритании.

5 августа 2016 года пациентке был поставлен диагноз немелкоклеточной аденокарциномы легкого IIIA стадии (отрицательный по реаранжировке ALK).

Прошлые методы противоопухолевого лечения включали цисплатин плюс винорелбин с августа по сентябрь 2016 г., при этом сообщалось о прогрессировании во время лечения и лучшем ответе - прогрессирующее заболевание (PD). Пациентка

получала цисплатин плюс премотрексед с октября 2016 г. по ноябрь 2016 г. с лучшим ответом в виде частичного ответа (PR), но лечение было прекращено из-за токсичности. Пациентка получала эрлотинб с июня по август 2017 г. с лучшим ответом - PD, и последним предшествующим лечением перед включением в GEN 1021 был пембролизумаб с сентября 2018 г. по январь 2018 г. с лучшим ответом было стабильное заболевание (SD). Лечение пембролизумабом было прекращено в связи с прогрессированием заболевания.

Анамнез включал детский полиомиелит и субдуральную гематому, оба состояния разрешились на момент включения в исследование. Кроме того, у пациентки была периферическая невропатия, кашель и катаракта правого глаза, все состояния сохранялись на момент включения в исследование. Пациентка не курит, и ее оценка по шкале ECOG на момент включения в исследование была равна 1.

Пациентка получила первую дозу энапотамба вендотина на C1D1 (20-04-2018).

События, возникающие при лечении, включали инфекцию мочевыводящих путей (G2, несвязанная), повышение креатининкиназы (колеблется между G1 и G2, возможно, связано), мышечные судороги (G1, возможно, связанные), ухудшение кашля (G2, не связанное) и повышение ALT и повышение AST (как G1, так и не связанные). Ни для одного из этих событий введение исследуемого лекарственного средства не было изменено. Кроме того, у пациентки возникла дисфония и слабость левой ноги, оба события были отмечены как G1 и, возможно, связаны, и из-за этих событий прием исследуемого препарата был прерван.

При скрининге в легких были идентифицированы два целевых поражения (англ. target lesion, TL), одно в левой нижней доле с наибольшим диаметром 11 мм и одно в правой верхней доле с наибольшим диаметром 15 мм. Сумма диаметров при скрининге составила 26 мм. Кроме того, в легком было идентифицировано одно нецелевое поражение (англ. non-target lesion, NTL) (место не указано).

В C2D15 (25.05.2018) было выполнено первое сканирование после исходного. В этот момент сообщили о TL в левой нижней доле диаметром 10 мм и TL в верхнем правом легком с диаметром 12 мм и, следовательно, суммой диаметров 22 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 15%. NTL было зарегистрировано как присутствующее (SD), а новых поражений обнаружено не было. Общая оценка ответа сообщалась как SD согласно RECIST 1.1.

В C4D15 (06-07-2018) было выполнено второе сканирование после исходного. В этот момент сообщили о TL в левой нижней доле с диаметром 8 мм и TL в верхнем правом легком с диаметром 9 мм и, таким образом, суммой диаметров 17 мм. По

сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 34,6%. NTL было зарегистрировано как присутствующее (SD), а новых поражений обнаружено не было. Общая оценка ответа была представлена как PR согласно RECIST 1.1.

В C6D15 (17-08-2018) было выполнено третье сканирование после исходного. В этот момент сообщили о TL в левой нижней доле диаметром 5 мм и TL в верхнем правом легком с диаметром 6 мм и, следовательно, суммой диаметров 11 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 57,6%. NTL было зарегистрировано как присутствующее (SD), а новых поражений обнаружено не было. Общая оценка ответа была представлена как PR согласно RECIST 1.1.

### **Объект 403**

Эту 63-летнюю белую пациентку включили в исследование GEN1021 и она подписала форму информированного согласия 4 мая 2018 года в одном из центров Великобритании.

19 января 2017 г. пациентке был поставлен диагноз немелкоклеточной аденокарциномы легкого IV стадии (отрицательный по мутациям EGFR и реаранжировке ALK).

Прошлые методы противоопухолевого лечения включали карбоплатин плюс пеметрексед с февраля 2017 года по март 2017 года, при которых отмечали прогрессирование во время лечения и лучшим ответом - PD. Пациентка прошла курс лучевой терапии в апреле 2017 г., лучший ответ - PR. Последним предшествующим лечением перед включением в GEN 1021 был пембролизумаб с июня 2017 года по сентябрь 2017 года с лучшим ответом - PD.

В анамнезе была указана цервикальная интраэпителиальная неоплазия, головокружение, легкие головные боли и запоры, которые все были устранены на момент включения в исследование. Гипертония, остеоартрит шеи, камни в желчном пузыре, постуральная гипотензия, усталость, кашель, перемежающаяся боль в груди с левой стороны, беспокойство, артралгия, анорексия и сухость кожи были зарегистрированы как текущие заболевания на момент включения в исследование.

Пациентка в прошлом курила (47 лет), но бросила курить в январе 2017 года. Пациентка на момент включения в исследование имела ECOG равный 1.

Пациентка получила первую дозу энаптамаба вендотина в C1D1 (15.05.2018).

События, возникающие при лечении, включают два эпизода тошноты (как G1, так и, возможно, связанных), расстройство кожи и подкожной ткани (G1, не связанное), запор (G2, связанный), два эпизода анорексии (G1, первый эпизод не связанный, второй эпизод, возможно связанный) гастроэзофагеальный рефлюкс (G1, не связанный), алопецию (G1,

связанную), повышение AST (G1, возможно, связанное). Ни по одному из описанных событий прием исследуемого лекарственного средства не был изменен.

При скрининге было выявлено четыре TL. Поражения были следующими: образовавшаяся в левой подмышечной области узловая масса диаметром 24 мм, поражение правой нижней доли легкого диаметром 15 мм, поражение правой нижней доли легкого диаметром 13 мм и поражение правой подвздошной кости диаметром 36 мм. Сумма диаметров при скрининге составила 88 мм. Кроме того, были идентифицированы два NTL, одно в правой средней доле легкого и в лимфатическом узле левой надключичной ямки.

В C2D15 (19.06.2018) было выполнено первое сканирование после исходного. В этот момент сообщили о левой подмышечной узловой массе диаметром 14 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 12 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 9 мм и поражении правой подвздошной кости диаметром 36 мм. Сумма диаметров на C2D15 составила 71 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 19,3%. NTL были зарегистрированы как присутствующие (SD), и никаких новых поражений обнаружено не было. Общая оценка ответа сообщалась как SD согласно RECIST 1.1.

На C4D15 (31-07-2018) было выполнено второе сканирование после исходного. В этот момент сообщили о левой подмышечной узловой массе диаметром 10 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 9 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 6 мм и поражении правой подвздошной кости диаметром 32 мм. Сумма диаметров на C2D15 составила 57 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 35,2%. Одно из двух NTL было зарегистрировано как присутствующее, тогда как другое было зарегистрировано как отсутствующее (SD), и никаких новых поражений обнаружено не было. На тот момент в eCRF не сообщалось об общей оценке ответа.

В C6D15 (11.09.2018) было выполнено третье сканирование после исходного. В этот момент сообщили о левой подмышечной узловой массе диаметром 10 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 9 мм, поражении правой нижней доли легкого диаметром 7 мм и поражении правой подвздошной кости диаметром 30 мм. Сумма диаметров у C2D15 составила 56 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 36,4%. На тот момент статус двух NTL не был зарегистрирован в eCRF, и не было обнаружено никаких новых поражений. Общая оценка TL была представлена как PR, общий статус NTL был указан как «неподдающийся оценке», но общая оценка ответа для этого момента времени еще не была представлена.

Снимки поражений представлены на Фигуре 9.

### **Объект 406**

Этого 64-летнего белого пациента мужского пола включили в исследование GEN1021 и он подписал форму информированного согласия 11 июня 2018 года в одном из центров США.

20 декабря 2016 г. пациенту был поставлен диагноз немелкоклеточной аденокарциномы легкого IV стадии (отрицательный по мутациям EGFR и реаранжировке ALK).

Прошлые методы противоопухолевого лечения включали карбоплатин плюс пеметрексед с декабря 2016 года по февраль 2017 года, при этом отмечалось прогрессирование во время лечения и лучший ответ - PD. Пациент проходил лечение дурувалумабом плюс IPH-2201 (анти-NKG2A) с марта по май 2017 г. с лучшим ответом - PD. Пациент впоследствии лечился доцетакселом плюс рамуцирумаб с мая по сентябрь 2017 года с лучшим ответом - PD. Пациент лечился гемцитабином с октября 2017 г. по январь 2018 г., лучший ответ неизвестен, но пациент прекратил лечение из-за болезни Паркинсона. Пациент прошел паллиативную лучевую терапию в марте 2018 г. (ответ на лечение не сообщается).

Анамнез включал гипертонию, гиперлипидемию, утомляемость, изменение аппетита и массы, одышку, депрессию и боли в спине. На момент включения в исследования все состояния продолжались.

Пациент в прошлом курил (32 года), но бросил курить в январе 2004 года. Пациент на момент включения в исследование имел ECOG равный 1.

Пациент получил первую дозу энапотамба вендотина в C1D1 (20.06.2018).

События, возникающие при лечении, включали два эпизода боли в спине (G2 и G3, оба не связаны), нейтропению (G3, возможно, связанная), усталость (G2, не связанная), гипотензию (G3, не связанная), гипонатриемию (G3, не связанная), пурит (G1, возможно, связанный), сухость кожи (G1, возможно связанная), невропатия (G1, не связанная), анорексия (G2, не связанная), бессонница (G1, не связанная) и потеря массы (G2, возможно, связанная). Прием лекарственного средства отменили из-за боли в спине G3, но введение не было изменено ни на одно из других событий.

При скрининге в легком были идентифицированы два TL: сообщалось о поражении правого легкого диаметром 18 мм и поражении левого легкого диаметром 14 мм. Сумма диаметров при скрининге составила 32 мм. Кроме того, был выявлен один NTL - двустороннее поражение легких.

В C2D15 (08-08-2018) было выполнено первое сканирование после исходного. В



этот момент сообщили о поражении правого легкого диаметром 8 мм, а о поражении левого легкого диаметром 9 мм. Сумма диаметров у C2D15 составила 17 мм. По сравнению со скринингом это соответствует уменьшению суммы диаметров на 46,8%. NTL было зарегистрировано как присутствующее (SD), а новых поражений обнаружено не было. Общая оценка ответа была представлена как PR согласно RECIST 1.1.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bird et al., *Science* 242, 423-426 (1988)
- Brochet X. *Nucl. Acids Res.* 36, W503-508 (2008)
- Holt et al; *Trends Biotechnol.* 2003 Nov; 21(11):484-90
- Huston et al., *PNAS USA* 85, 5879-5883 (1988)
- Korshunov et al, *Clinical Science*, 2012
- Leconet et al., *Oncogene*, 1-10 (2013)
- Lefranc MP. et al., *Nucleic Acids Research*, 27, 209-212, 1999
- Li et al, *Oncogene*, 28, 3442-3455 (2009)
- Iida et al, *Anticancer Research*, 34:1821-1828 (2014)
- Linger et al, *Expert Opin. Ther. Targets*, 14(10):1073-1090 (2010)
- Meyer et al., *Sci Signal.* 2013 Aug 6;6(287):ra66.
- Meyers, E. and Miller, W., (1988) *Comput. Appl. Biosci* 4, 11-17
- Needleman and Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48, 444-453 (1970)
- Paccez et al, *Int. J. Cancer*: 134, 1024-1033 (2013)
- Reverts et al; *Expert Opin Biol Ther.* 2005 Jan;5(1):111-24
- Ward et al., *Nature* 341, 544-546 (1989)
- Ye et al., *Oncogene*, 1-11 (2010) (a)
- Ye et al., *Oncogene* (2010) 29, 5254–5264 (b)
- Sunshine, J. and Taube, J., *Curr. Opin. Pharmacol.* (2015) 23, 32-38
- O'Donnell et al., *Genome Medicine* (2016) 8:111
- Fundamental Immunology*, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989).
- Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, et al., *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* Jun 1 2004;10(11):3919-3926.
- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al., *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* Feb 2011;21(2):419-423.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al., *Eur J Cancer.* Jan 2009;45(2):228-247.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al., *J Clin Oncol.* Apr 20 2016;34(12):1402-1418.
- Barbas, CF. *J Mol Biol.* 1993 Apr 5;230(3):812-23

Vink et al., *Methods*, 65 (1), 5–10 2014  
Jorritsma et al. (2007) *Blood*; 110, 3564–3572  
Doronina, S.O. et al. (2003) *Nat. Biotechnol.* 21, 778–784  
WO 2009/063965, Chugai Pharmaceuticals  
WO 2010/131733  
WO 2011/159980, Genentech  
WO 2012/175691, INSERM  
WO 2012/175692, INSERM  
WO 2013/064685, Pierre Fabré Medicaments  
WO 2013/090776, INSERM  
WO 2014/174111, Pierre Fabré Medicament and Spirogen Sarl  
WO 2016/005593, Genmab

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, связывающееся с AXL человека, или конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), включающий указанное антитело, для применения при лечении рака у объекта, отличающиеся тем, что

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

2. Антитело или ADC для применения по п. 1, отличающиеся тем, что указанный лиганд представляет собой лиганд 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) или лиганд 2 запрограммированной гибели клеток (PD-L2).

3. Антитело или ADC для применения по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что указанный ингибитор выбран из группы, состоящей из антитела, такого как моноклональное антитело, которое связывает PD-1, антитела, такого как моноклональное антитело, которое связывает PD-L1 и антитело, такое как моноклональное антитело, которое связывает PD-L2.

4. Антитело или ADC для применения по п. 1, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой солидную опухоль, такую как метастазирующая солидная опухоль, такая как метастазирующая местно распространенная опухоль.

5. Антитело или ADC для применения по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что рак представляет собой опухоль, выбранную из группы, состоящей из меланомы, карциномы, саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома или хондросаркома), аденомы, глиомы, гематологической опухоли и опухоли лимфоидной ткани.

6. Антитело или ADC для применения по п. 1 или 2, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из меланомы, карциномы (такой как плоскоклеточный рак головы и шеи (SCCHN)), саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома или хондросаркома), аденомы и глиомы.

7. Антитело или ADC для применения по п. 1 или 2, где солидная опухоль

выбрана из группы, состоящей из карциномы, саркомы (такой как недифференцированная плеоморфная саркома, алипосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, саркома Юинга, остеосаркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), рабдомиосаркома или хондросаркома), аденомы и глиомы.

8. Антитело или ADC для применения по п. 1 или 2, где рак выбран из группы, состоящей из рака эндометрия/шейки матки, рака легкого (такого как мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого), рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака почек, рака яичников, рака молочной железы (такого как, например, рак, отрицательный по эстрогеновому рецептору альфа, рак, положительный по эстрогеновому рецептору альфа, или тройной отрицательный рак молочной железы; т. е. рак молочной железы, отрицательный согласно тестам по рецептору эстрогена (ER-), рецептору прогестерона (PR-) и рецептору 2 эпидермального фактора роста человека (HER2-)), рака пищевода, рака кожи, меланомы (например, злокачественной меланомы), рака поджелудочной железы (например, неоперабельного поздней стадии или метастазирующего рака поджелудочной железы), гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) и гемобластоза (такого как лейкоз; например, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз или хронический миелоидный лейкоз).

9. Антитело или ADC для применения по п. 1, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой метастазирующую солидную опухоль, отличную от меланомы.

10. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что у указанного объекта документально подтверждено прогрессирующее заболевание во время или после последнего предшествующего лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

11. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что резистентность к, отсутствие ответа на или рецидив после указанного лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом, ассоциированы с повышенной экспрессией AXL.

12. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающееся тем, что ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом выбран из группы, состоящей из Опдиво/Ниволумаб (Bristol-Myers Squibb), Кейтруда/пембролизумаб (Merck

& Co), Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune), BGB-A317 (BeiGene), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar/AnaptysBio), CBT-501/генолимзумаб (Genor Bio/CBT Pharma), PF-06801591 (Pfizer), JS-001 (Shanghai Junshi Bio), SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp), PDR001 (Novartis), BCD-100 (BioCad), AGEN2034 (Agenus), IBI-308 (Innovent Biologics), BI-754091 (Boehringer Ingelheim).

13. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающееся тем, что ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом выбран из группы, состоящей из Тецентрик/RG7446; MPDL-3280A, атезолизумаб (Roche), Имфинзи/MEDI-4736/дурвалумаб (AstraZeneca), Бавенцио/MSB-0010718C/авелумаб (Merck Serono/Pfizer), KN-035- (3DMed/Alphamab Co), CX-072 (CytomX), LY-3300054 (Eli Lilly), MSB0011359C\*/M-7824 (Merck KGaA), FAZ053 (Novartis), SHR-1316 (Atridia), и CA-170 (Aurigene/Curis).

14. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающееся тем, что указанное антитело, связывающееся с AXL человека или указанным ADC, предоставляется объекту в виде монотерапии.

15. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что указанное антитело, связывающееся с AXL человека или указанным ADC, предоставляется объекту как часть комбинированной терапии.

16. ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что ADC содержит терапевтический фрагмент, который представляет собой цитотоксический агент, химиотерапевтическое лекарственное средство или радиоизотоп, связанный с антителом, необязательно с помощью линкера.

17. ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что терапевтический фрагмент представляет собой цитотоксический агент, необязательно связанный с антителом с помощью линкера.

18. ADC для применения по п. 17, отличающийся тем, что цитотоксический агент связан с антителом, связывающимся с AXL человека, с помощью расщепляемого линкера, такого как N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио) пентаноат (SSP), малеимидакапроил-валин-цитруллин-п-аминобензилоксикарбонил (mc-vc- PAB) или AV-1 K-lock валин-цитруллин.

19. ADC для применения по любому из пп. 17-18, отличающийся тем, что цитотоксический агент связан с антителом, связывающимся с AXL человека, с помощью нерасщепляемого линкера, такого как сукцинимидил-4 (N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (MCC) или малеимидакапроил (MC).

20. ADC для применения по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что цитотоксический агент выбран из группы, состоящей из нацеленных на ДНК агентов, например, ДНК-алкиляторов и сшивающих агентов, таких как калихеамицин, дуокармицин, рахелмицин (CC-1065), пирроло [2,1-с] [1,4] бензодиазепины (PBD) и индолинобензодиазепин (IGN); агентов, нацеленных на микротрубочки, таких как дуостатин, такой как дуостатин-3, ауристин, такой как монометилауристин E (MMAE) и монометилауристин F (MMAF), доластатин, майтанзин, N(2') - деацетил-N (2') - (3-маркапто-1-оксопропил) майтансин (DM1) и тубулизин; и аналогов нуклеозидов; или их аналоги, производных или пролекарств.

21. ADC для применения по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что

(a) линкер является расщепляемым, и цитотоксический агент обладает способностью уничтожать «свидетелей»;

(b) линкер является расщепляемым, и цитотоксический агент не обладает способностью уничтожать «свидетелей»;

(c) линкер не расщепляется, и цитотоксический агент обладает способностью уничтожать «свидетелей»; или

(d) линкер не расщепляется, и цитотоксический агент не обладает способностью уничтожать «свидетелей».

22. ADC для применения по любому из пп. 16 - 21, отличающийся тем, что линкер представляет собой mc-vc-PAB, а цитотоксический агент представляет собой MMAE.

23. ADC для применения по любому из пп.16-22, отличающийся тем, что линкер представляет собой SSP, а цитотоксический агент представляет собой DM1.

24. ADC для применения по любому из пп. 17 - 21, отличающийся тем, что цитотоксический агент представляет собой дуостатин-3.

25. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, не конкурирует с белком 6, специфическим для блокировки роста (Gas6) за связывание с AXL человека.

26. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что максимальное связывание антитела с AXL человека в присутствии Gas6 составляет, по меньшей мере, 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, например, 100%, связывания в отсутствие Gas6, при определении конкурентным анализом, где конкуренция между связыванием указанного антитела с AXL человека и указанным Gas6 определяется на клетках A431, предварительно инкубированных с Gas6 и без Gas6.

27. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что связывание антитела с AXL человека имеет аффинность связывания (KD) в диапазоне от  $0,3 \times 10^{-9}$  до  $63 \times 10^{-9}$  М с AXL человека, необязательно где аффинность связывания измеряется с помощью биослойной интерферометрии с использованием растворимого внеклеточного домена AXL.

28. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что связывание антитела с AXL человека имеет скорость диссоциации от  $9,7 \cdot 10^{-5}$  до  $4,4 \cdot 10^{-3}$  с<sup>-1</sup> с AXL, причем скорость диссоциации необязательно измеряется биослойной интерферометрией с использованием растворимого рекомбинантного внеклеточного домена AXL.

29. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что аминокислотная последовательность AXL человека является такой, как представленная в SEQ ID NO: 130.

30. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., которые связываются с AXL яванского макака, представленного в SEQ ID NO: 147.

31. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую область VH и область VL, выбранные из группы, состоящей из:

(a) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 36, 37 и 38, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107];

(b) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 46, 47 и 48, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 49, AAS и 50, соответственно [148];

(c) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 114, 115 и 116, соответственно, и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 117, DAS, и 118, соответственно [733];

(d) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 51, 52 и 53, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 55, GAS и 56, соответственно [154];

(e) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 51, 52 и 54, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 55, GAS и 56, соответственно [154-M103L];

(f) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ

ID NO: 57, 58 и 59, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 60, GAS и 61, соответственно [171];

(g) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 62, 63 и 64, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 65, GAS и 66, соответственно [172];

(h) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 67, 68 и 69, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 70, GAS и 71, соответственно [181];

(i) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 72, 73 и 75, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 76, ATS и 77, соответственно [183];

(j) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 72, 74 и 75, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 76, ATS и 77, соответственно [183-N52Q];

(k) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 78, 79 и 80, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 81, AAS и 82, соответственно [187];

(l) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 83, 84 и 85, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 86, GAS и 87, соответственно [608-01];

(m) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 88, 89 и 90, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 91, GAS и 92, соответственно [610-01];

(n) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 94 и 95, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 96, GAS и 97, соответственно [613];

(o) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 98, 99 и 100, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 101, DAS и 102, соответственно [613-08];

(p) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 103, 104 и 105, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 106, GAS и 107, соответственно [620-06];

(q) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 108, 109 и 110, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726];



(r) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 108, 109 и 111, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726-M101L];

(s) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 41, 42 и 43, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 44, AAS и 45, соответственно [140];

(t) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 94 и 95, соответственно, и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 128, XAS, где X представляет собой D или G, и 129, соответственно [613/613-08];

(u) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 46, 119 и 120, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 49, AAS и 50, соответственно [148/140];

(v) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 123, 124 и 125, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 60, GAS и 61, соответственно [171/172/181]; и

(w) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 121, 109 и 122, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 112, AAS и 113, соответственно [726/187]; и

(x) области VH, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 93, 126 и 127, соответственно; и области VL, содержащей последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 96, GAS и 97, соответственно [613/608-01/610-01/620-06].

32. ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую

(a) область VH, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 36, 37 и 38 соответственно, и

(b) область VL, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107].

33. ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую область VH и область VL, выбранную из группы, состоящей из:

(a) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей





мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 21, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 22 [608-01];

(p) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 23, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 24 [610-01];

(q) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 27, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 28 [613-08];

(r) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 29, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 30 [620-06]; и

(s) области VH, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, 97%, например, по меньшей мере, 99%, SEQ ID No: 32, и области VL, идентичной, по меньшей мере, на 90%, например, по меньшей мере, 95%, например, по меньшей мере, на 97%, например, по меньшей мере, на 99% SEQ ID No: 33 [726-M101L].

34. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что, по меньшей мере, одна связывающая область антитела включает область VH и область VL, выбранные из группы, состоящей из:

(a) области VH, содержащей SEQ ID No: 1, и области VL, содержащей SEQ ID No: 2 [107];

(b) области VH, содержащей SEQ ID No: 5, и области VL, содержащей SEQ ID No: 6 [148];

(c) области VH, содержащей SEQ ID No: 34, и области VL, содержащей SEQ ID No: 35 [733]

(d) области VH, содержащей SEQ ID No: 7, и области VL, содержащей SEQ ID No: 9 [154];

- (e) области VH, содержащей SEQ ID No: 10, и области VL, содержащей SEQ ID No: 11 [171];
- (f) области VH, содержащей SEQ ID No: 16, и области VL, содержащей SEQ ID No: 18 [183];
- (g) области VH, содержащей SEQ ID No: 25, и области VL, содержащей SEQ ID No: 26 [613];
- (h) области VH, содержащей SEQ ID No: 31, и области VL, содержащей SEQ ID No: 33 [726];
- (i) области VH, содержащей SEQ ID No: 3, и области VL, содержащей SEQ ID No: 4 [140];
- (j) области VH, содержащей SEQ ID No: 8, и области VL, содержащей SEQ ID No: 9 [154-M103L];
- (k) области VH, содержащей SEQ ID No: 12, и области VL, содержащей SEQ ID No: 13 [172];
- (l) области VH, содержащей SEQ ID No: 14, и области VL, содержащей SEQ ID No: 15 [181];
- (m) области VH, содержащей SEQ ID No: 17, и области VL, содержащей SEQ ID No: 18 [183-N52Q];
- (n) области VH, содержащей SEQ ID No: 19, и области VL, содержащей SEQ ID No: 20 [187];
- (o) области VH, содержащей SEQ ID No: 21, и области VL, содержащей SEQ ID No: 22 [608-01];
- (p) области VH, содержащей SEQ ID No: 23, и области VL, содержащей SEQ ID No: 24 [610-01];
- (q) области VH, содержащей SEQ ID No: 27, и области VL, содержащей SEQ ID No: 28 [613-08];
- (r) области VH, содержащей SEQ ID No: 29, и области VL, содержащей SEQ ID No: 30 [620-06]; и
- (s) области VH, содержащей SEQ ID No: 32, и области VL, содержащей SEQ ID No: 33 [726-M101L].

35. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что, по меньшей мере, одна связывающая область антитела, связывающегося с AXL человека, включает области VH, включающей SEQ ID No: 1, и области VL, включающей SEQ ID No: 2 [107].

36. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п.,

отличающиеся тем, что связывание антитела с AXL человека включает, по меньшей мере, одну связывающую область, содержащую область VH, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 SEQ ID NO: 36, 37 и 38, соответственно; и область VL, содержащую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 из SEQ ID NO: 39, GAS и 40, соответственно [107].

37. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что антитело связывается с эпитопом на AXL, где эпитоп распознается любым из антител, определенных в любом из пп. 31-36.

38. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, связывается с эпитопом в домене Ig1 или Ig1-подобном домене AXL, причем эпитоп включает или требует одну или несколько аминокислот, соответствующие положениям L121-Q129 или T112-Q124 в AXL человека.

39. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 1 - 37, отличающееся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, связывается с эпитопом в домене Ig2 или Ig2-подобном домене AXL, причем эпитоп включает или требует аминокислот, соответствующих положению D170 или комбинации D179 и одной или нескольких аминокислот, соответствующих положениям от T182 до R190 в AXL человека.

40. ADC для применения по любому из пп. 1 - 37, отличающийся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, связывается с эпитопом в домене FN1 или FN-подобном домене AXL человека, эпитоп включает или требует одну или несколько аминокислот, соответствующих положениям от Q272 до A287 и от G297 до P301 в AXL человека.

41. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 1-37, отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, связывается с эпитопом в домене FN2 в AXL человека, причем эпитоп включает или требует аминокислот, соответствующих положениям A359, R386, и одну или несколько аминокислот, соответствующих положениям Q436 - K439 в AXL человека.

42. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что ACD способен вызывать регрессию опухоли в модели ксенотрансплантата человека SKMel-147 на мышах и/или в модели ксенотрансплантата меланомы BLM.

43. Антитело или ADC для применения по п. 42, отличающиеся тем, что модель ксенотрансплантата человека SKMel-147 на мышах и/или модель ксенотрансплантата меланомы BLM является устойчивой к лечению анти-PD-1, такому как лечение

ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

44. Антитело или ADC для применения по п. 42 или 43, отличающиеся тем, что модель мыши с ксенотрансплантатом человека SKMel-14 создана, как описано в Примере 5 в данном документе, или, по существу, как описано в Примере 5 в данном документе.

45. Антитело или ADC для применения по п. 42 или 43, отличающиеся тем, что модель ксенотрансплантата меланомы BLM генерируется, как описано в Примере 6 в данном документе или по существу, как описано в Примере 6 в данном документе.

46. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, включает тяжелую цепь изотипа, выбранного из группы, состоящей из IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

47. Антитело или ADC для применения по п. 46, отличающиеся тем, что изотипом антитела, связывающегося с AXL человека, является IgG1, например, IgG1 человека, необязательно аллотип IgG1m(f).

48. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, представляет собой моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, например, полноразмерное моноклональное антитело полной длины, такое как полноразмерное моноклональное антитело IgG1,к.

49. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело представляет собой гуманизированное или человеческое антитело.

50. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело представляет собой энапотамаб.

51. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что ADC представляет собой энапотамаб ведотин.

52. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 1-43, отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, представляет собой антитело с дефицитом эффекторной функции, стабилизированное антитело IgG4 или моновалентное антитело.

53. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что тяжелая цепь антитела, связывающегося с AXL человека, была модифицирована таким образом, что вся шарнирная область была удалена.

54. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что последовательность связывания антитела с AXL человека была

модифицирована так, чтобы она не содержала никаких акцепторных сайтов для N-связанного гликозилирования.

55. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, представляет собой одноцепочечное антитело.

56. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что антитело, связывающееся с AXL человека, представляет собой биспецифическое антитело, включающую первую связывающую область антитела по любому из предшествующих п.п. и вторую связывающую область, которая связывает мишень или эпитоп, отличные от первой связывающей области.

57. Антитело или ADC для применения по п. 49, отличающиеся тем, что связывание биспецифического антитела с AXL человека включает первую и вторую тяжелую цепь, каждая из первой и второй тяжелой цепи содержит, по меньшей мере, шарнирную область, область CH2 и CH3, где в первой тяжелой цепи была заменена, по меньшей мере, одна из аминокислот в положениях, соответствующих положениям, выбранным из группы, состоящей из K409, T366, L368, K370, D399, F405 и Y407 в тяжелой цепи IgG1 человека, и во второй тяжелой цепи была заменена, по меньшей мере, одна из аминокислот в положениях, соответствующих положению, выбранному из группы, состоящей из F405, T366, L368, K370, D399, Y407 и K409 в тяжелой цепи IgG1 человека, и где замены первой и второй тяжелых цепей находятся в разных положениях.

58. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., где аминокислота в положении, соответствующем K409 в тяжелой цепи IgG1 человека, представляет собой R в первой тяжелой цепи, а аминокислота в положении, соответствующем F405 в тяжелой цепи IgG1 человека представляет собой L во второй тяжелой цепи, или наоборот.

59. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в составе, таком как состав, содержащий один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, например, фармацевтический состав.

60. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в лиофилизированной композиции.

61. Антитело или ADC для применения по п. 53, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав, который можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, содержащего антитело или ADC и один или несколько эксципиентов, где водный состав не содержит какого-либо поверхностно-активного



вещества.

62. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-54, отличающееся тем, что лиофилизированный состав, который можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, содержащего антитело или ADC и

- a. буфер, обеспечивающий pH от около 5 до около 7 в водном составе;
- b. по меньшей мере, один объемообразующий агент; и
- c. по меньшей мере, один невосстанавливающий сахар, который образует аморфную фазу с антителом или ADC в твердом состоянии.

63. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-55, отличающиеся тем, что водный состав не содержит какого-либо поверхностно-активного вещества.

64. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-56, отличающиеся тем, что водный состав включает буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата, 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), сукцината, гликолата, угольной кислоты и фосфата или их комбинации, при этом pH водной композиции находится в диапазоне от около 5 до около 7.

65. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-57, отличающиеся тем, что водный состав включает гистидиновый буфер.

66. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-58, отличающиеся тем, что водный состав включает буфер в концентрации от около 5 мМ до около 100 мМ, например, от около 10 мМ до около 50 мМ, буфер, например, от около 20 мМ до около 40 мМ, например, от около 28 до около 32 мМ, например, буфер около 30 мМ.

67. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-59, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав содержит объемообразующий агент, выбранный из маннита, глицина и их комбинации.

68. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-60, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав содержит маннит.

69. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-61, отличающееся тем, что водный состав включает наполнитель в концентрации от около 1% (масс./об.) до около 5% (масс./об.), например, около 2% (масс./об.) до около 4% (масс./об.), например, от около 2,5% (масс./об.) до около 3,5% (масс./об.), например, около 3% (масс./об.).

70. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-62, отличающиеся тем, что водный состав включает наполнитель в концентрации от около 50 мМ до около 300 мМ, например, от около 100 мМ до около 225 мМ, например, от около 150 мМ до около 180 мМ, например, около 165 мМ.

71. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-63, отличающиеся

тем, что лиофилизированный состав по любому из предшествующих п.п., содержащий невосстанавливающий сахар, выбранный из сахарозы, трегалозы и их комбинации.

72. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-64, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав содержит сахарозу.

73. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-65, отличающиеся тем, что водный состав включает невосстанавливающий сахар в концентрации от около 0,5% (масс./об.) до около 7% (масс./об.), например от около 0,5% (масс./об.) до около 4% (масс./об.), например, от около 1% (масс./об.) до около 3% (масс./об.) или от около 2,5% до около 3,5%, например, около 3% (масс./об.).

74. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-66, отличающиеся тем, что водный состав включает невосстанавливающий сахар в концентрации от около 15 мМ до около 200 мМ, например, от около 30 мМ до около 150 мМ, например, от 80 мМ до около 100 мМ, например, от около 70 до около 90 мМ, например, от около 84 до около 92 мМ сахарозы, например, около 88 мМ.

75. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-67, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, где концентрация антитела или ADC в водном составе составляет от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл, например, от около 7 мг/мл до около 20 мг/мл, например, от около 8 мг/мл до около 15 мг/мл, например, от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл, например, около 10 мг/мл.

76. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-68, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, в котором pH находится в диапазоне от около 5,5 до 6,5, например, около 6.

77. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-69, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав можно получить или который получен путем лиофилизации водного состава, имеющего pH от около 5 до около 7, и включающий

- a. от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл антитела или ADC;
- b. от около 10 мМ до около 50 мМ гистидина;
- c. от около 30 мМ до около 150 мМ сахарозы или трегалозы; и
- d. от около 150 мМ до около 180 мМ маннита или глицина.

78. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-70, отличающиеся тем, что водный состав имеет pH в диапазоне от около 5,5 до около 6,5 и включает

- a. от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл антитела или ADC, например, около 10 мг/мл антитела или ADC;

b. от около 20 мМ до около 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина;

c. от около 80 мМ до около 100 мМ сахарозы, например, около 88 мМ сахарозы; и

d. от около 150 мМ до около 180 мМ маннита, например, около 165 мМ; и где водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.

79. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-71, отличающиеся тем, что антитело или ADC в указанном лиофилизированном составе стабильны при 2-8°C, например, при 5°C для фармацевтического применения в течение, по меньшей мере, 6 месяцев, например, как минимум 9 месяцев, например, как минимум 15 месяцев или предпочтительно как минимум 18 месяцев, или даже более предпочтительно как минимум 24 месяца или наиболее предпочтительно как минимум 36 месяцев.

80. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 54-72, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав является стабильным, когда имеет менее 10% агрегатов, например, менее 5,0% агрегатов, таких как менее 3,0% агрегатов, например, менее более 2,0% агрегатов при хранении при 5 °C в течение не менее 6 месяцев, например, не менее 9 месяцев, например, не менее 15 месяцев, или предпочтительно, не менее 18 месяцев, или даже более предпочтительно, не менее 24 месяцев, или наиболее предпочтительно не менее 36 месяцев.

81. Антитело или ADC для применения по п. 73, отличающиеся тем, что стабильность определяют с помощью анализа эксклюзионной хроматографией, cIEF или обоих.

82. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-74, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав включает менее 3,0% влаги, например, менее 2,0% влаги, например, менее 1% влаги или менее 0,5% влаги.

83. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 53-75, отличающиеся тем, что лиофилизированный состав не включает каких-либо неорганических солей.

84. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 52-76, отличающиеся тем, что фармацевтический состав получен или может быть получен путем восстановления лиофилизированного состава, определенного в любом из пп. 53-75, в стерильном водном разбавителе.

85. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 52-77, отличающиеся тем, что фармацевтический состав имеет pH от около 5 до около 7 и включает в водном растворе:

a. от около 5 мг/мл до около 30 мг/мл антитела или ADC;

- b. от около 10 мМ до около 50 мМ гистидина;
  - c. от около 30 мМ до около 150 мМ сахарозы или трегалозы; и
  - d. от около 50 мМ до около 300 мМ маннита или глицина.
86. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 52-77, отличающиеся тем, что фармацевтический состав имеет рН в диапазоне от около 5,5 до около 6,5 и включает:
- a. от около 9 мг/мл до около 11 мг/мл антитела или ADC, например, около 10 мг/мл антитела или ADC;
  - b. от около 20 мМ до около 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина;
  - c. от около 80 мМ до около 100 мМ сахарозы, например, около 88 мМ сахарозы; и
  - d. от около 150 мМ до около 180 мМ маннита, например, около 165 мМ;
- где водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.
87. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, причем водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.
88. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем буфер и, по меньшей мере, один стабилизатор, где рН водного состава составляет от около 5 до около 7 и где водный состав не включает каких-либо поверхностно-активных веществ.
89. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем буфер, выбранный из группы, состоящей из гистидина, цитрата, MES, фосфата, угольной кислоты, сукцината, гликолата или комбинации любого из них, где рН водной композиции находится в диапазоне от около 5 до около 7.
90. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем гистидиновый буфер.
91. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем буфер в концентрации от около 10 мМ до около 50 мМ, например, от около 20 мМ до около 40 мМ. буфер, такой как от около 28 мМ до около 34 мМ, например, от около 29 до

около 31 мМ, например, около 30 мМ.

92. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем стабилизатор, выбранный из группы, состоящей из маннита, сахарозы и трегалозы.

93. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем стабилизатор, которым является маннит.

94. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем стабилизатор в концентрации от около 20 мМ до около 200 мМ, например, от около 30 мМ до около 100 мМ. мМ, например, от около 40 до около 80 мМ, например, от около 50 до около 60 мМ, например, около 55 мМ.

95. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, включающем стабилизатор, выбранный из сахарозы, трегалозы и их комбинации.

96. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, который не включает одно или более из числа аргинина, глицина, глутаминовой кислоты, сорбита, трегалозы, сахарозы и хлорида натрия.

97. Антитело или ADC для применения по любому из предыдущих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, где концентрация антитела или ADC составляет от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл, например, от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл. От 8 мг/мл до около 35 мг/мл, например, от около 10 мг/мл до около 30 мг/мл, например, от около 15 мг/мл до около 25 мг/мл, например, около 20 мг/мл.

98. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, где pH водного состава находится в диапазоне от около 5,5 до 6,5, например, около 6.

99. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, имеющем pH от около 5 до около 7 и включающем

- a. от около 5 мг/мл до около 40 мг/мл антитела или ADC и
- b. от около 10 мМ до около 50 мМ гистидина;
- c. от около 50 мМ до около 300 мМ маннита.

100. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в водном составе, который имеет pH

в диапазоне от около 5,5 до около 6,5 и включает

- a. от около 15 мг/мл до около 25 мг/мл антитела или ADC, например, около 20 мг/мл антитела или ADC;
  - b. от около 20 мМ до около 40 мМ гистидина, например, около 30 мМ гистидина;
  - c. от около 50 мМ до около 60 мМ маннита, например, около 55 мМ,
- где водный состав не включает каких-либо добавленных поверхностно-активных веществ, аминокислотных эксципиентов, NaCl или их комбинации.

101. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC находится в замороженном водном составе, который получают или могут быть получены путем замораживания водного состава, определенного в любом из пп. XX-XX.

102. Антитело или ADC для применения по любому из предшествующих п.п., отличающиеся тем, что антитело или ADC вводят указанному объекту в терапевтически эффективных количествах и частотах, например,

- По меньшей мере, в одном цикле, включающем введение один раз в три недели, например, в 1 день из 21 дневного цикла; или
- по меньшей мере, в одном цикле, включающем введение один раз в неделю в течение трех последовательных недель, с последующим недельным периодом покоя без введения ADC, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период покоя, например, в дни 1, 8 и 15 в цикл из 28 дней.

103. Антитело или ADC для применения по п. 95, отличающиеся тем, что доза антитела или ADC в указанном 21 дневном цикле составляет от 0,6 мг/кг до 4,0 мг/кг массы тела объекта, например, от 0,6 мг/кг до 3,2 мг/кг массы тела объекта, например, в дозе около 0,6 мг/кг, или в дозе около 0,8 мг/кг, или в дозе около 1,0 мг/кг, или в дозе около 1,2 мг/кг, или в дозе около 1,4 мг/кг, или в дозе около 1,6 мг/кг, или в дозе около 1,8 мг/кг, или в дозе около 2,0 мг/кг, или в дозе около 2,2 мг/кг или в дозе около 2,4 мг/кг, или в дозе около 2,6 мг/кг, или в дозе около 2,8 мг/кг, или в дозе около 3,0 мг/кг, или в дозе около 3,2 мг/кг.

104. Антитело или ADC для применения по п. 95, отличающиеся тем, что доза антитела или ADC в указанном 28 дневном цикле составляет от 0,45 мг/кг до 2,0 мг/кг массы тела объекта, например, в дозе 0,45 мг/кг или в дозе 0,5 мг/кг, или в дозе 0,6 мг/кг, или в дозе 0,7 мг/кг, или в дозе 0,8 мг/кг, или в дозе 0,9 мг/кг, или в дозе в дозе 1,0 мг/кг или в дозе 1,1 мг/кг, или в дозе 1,2 мг/кг, или в дозе 1,3 мг/кг, или в дозе 1,4 мг/кг, или в дозе 1,5 мг/кг или в дозе 1,6 мг/кг, или в дозе 1,7 мг/кг, или в дозе 1,8 мг/кг, или в дозе 1,9

мг/кг, или в дозе 2,0 мг/кг.

105. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 95-97, отличающиеся тем, что количество циклов в 21 день или количество циклов в 28 дней составляет от 2 до 48, например, от 2 до 36, например, от 2 до 24, например, от 2 до 15, например, от 2 до 12, например, 2 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов.

106. Антитело или ADC для применения по любому из пп. 1-97, отличающиеся тем, что антитело или ADC вводят в течение, по меньшей мере, четырех циклов лечения в течение 28 дней, причем антитело или ADC в каждом цикле лечения вводят один раз в неделю в дозе 0,45 мг/кг массы тела, например, в дозе 0,6 мг/кг массы тела, 0,8 мг/кг массы тела, 1,0 мг/кг массы тела, 1,2 мг/кг массы тела, 1,4 мг/кг массы тела, 1,6 мг/кг массы тела, 1,8 мг/кг массы тела или, например, 2,0 мг/кг массы тела в течение трех последовательных недель с последующей неделей покоя без какого-либо введения антитела или ADC.

107. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту в дозе от около 2,0 до около 2,4 мг/кг массы тела один раз каждые три недели или путем еженедельного введения от около 0,6 до около 1,4 мг/кг массы тела в течение трех недель, необязательно с последующей неделей без лечения.

108. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту в дозе около 2,2 мг/кг массы тела один раз каждые три недели или еженедельно дозировкой около 1,0 мг/кг массы тела в течение трех недель, за которыми может следовать одна неделя без обработки.

109. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту еженедельной дозой около 0,4-1,0 мг/кг массы тела.

110. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту еженедельной дозой около 0,6-1,0 мг/кг массы тела.

111. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту еженедельной дозой около 0,4-0,8 мг/кг массы тела.

112. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту еженедельной дозой около 0,5-0,7 мг/кг массы тела.

113. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что конъюгат вводят объекту еженедельной дозой около 0,6 мг/кг массы тела.

114. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что путь введения является внутривенным.

115. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что лечение продолжают, по меньшей мере, до тех пор, пока у указанного объекта выживаемость без прогрессирования заболевания не составит, по меньшей мере, около 1 месяца, по меньшей мере, около 2 месяцев, по меньшей мере, около 3 месяцев, по меньшей мере, около 4 месяца, по меньшей мере, около 5 месяцев, по меньшей мере, около 6 месяцев, по меньшей мере, около 7 месяцев, по меньшей мере, около 8 месяцев, по меньшей мере, около 9 месяцев, по меньшей мере, около 10 месяцев, по меньшей мере, около 11 месяцев, по меньшей мере, около 12 месяцев, по меньшей мере, около восемнадцать месяцев, по меньшей мере, около двух лет; по меньшей мере, около трех лет, по меньшей мере, около четырех лет, или, по меньшей мере, около пяти лет, после введения первой дозы конъюгата.

116. Конъюгат для применения по любому из предшествующих п.п., отличающийся тем, что лечение продолжают до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

117. Антитело, связывающееся с AXL человека, или конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), содержащий антитело, связывающееся с AXL человека, для применения в производстве лекарственного средства для лечения рака у объекта, где

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;
- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом.

118. Антитело или ADC для применения в производстве лекарственного средства по п. 100, отличающиеся тем, что

- лиганд такой, который определен в п. 2;
- ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом определен в любом из пп. 3, 12 и 13;
- рак такой, которое определено в любом из пп. 4-9;



- объект такой, который определен в любом из пп. 10-11;
- антитело или ADC определены в любом из пп. 14-58;
- состав такой, который определен в любом из пп. 59-101; и/или
- количества и частоты, с которой антитело или ADC вводят указанному объекту, определены в любом из пп. 102-116.

119. Способ лечения рака у объекта, отличающийся тем, что

- указанный рак является резистентным или, согласно прогнозам, будет или станет резистентным;

- указанный рак не реагировал или, согласно прогнозам, не будет реагировать; и/или

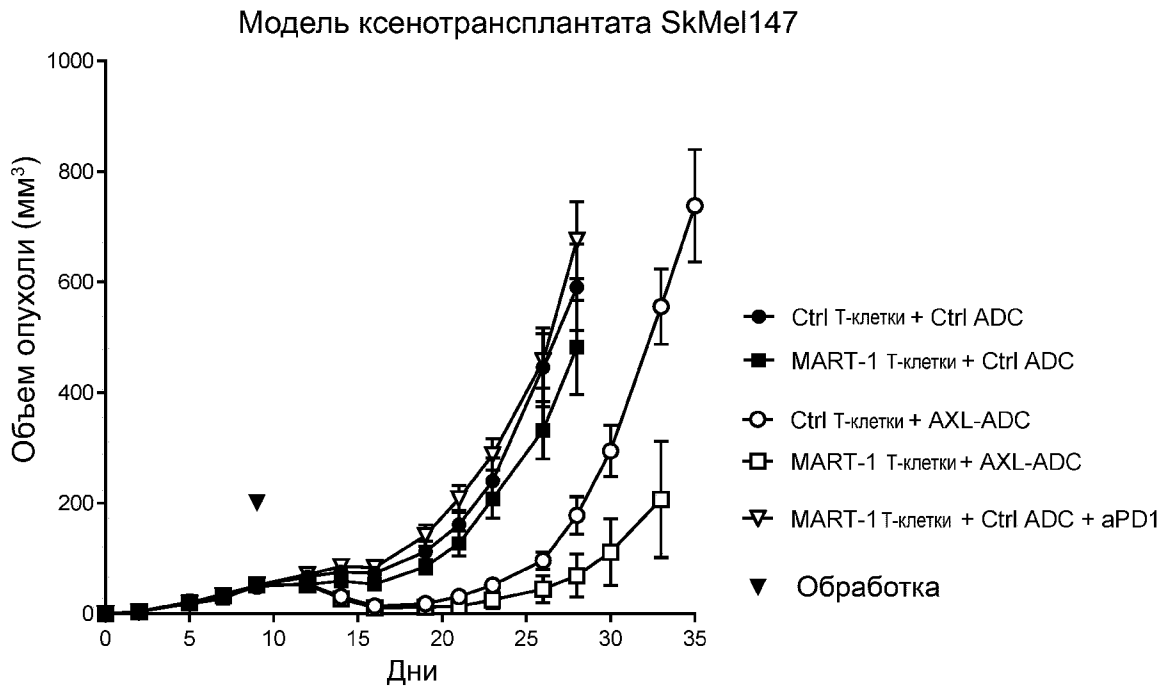
- у указанного объекта рецидив после или прогнозируется рецидив после лечения ингибитором взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом;

способ, включающий введение указанному объекту терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с AXL человека, или конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), содержащего антитело, связывающееся с AXL человека.

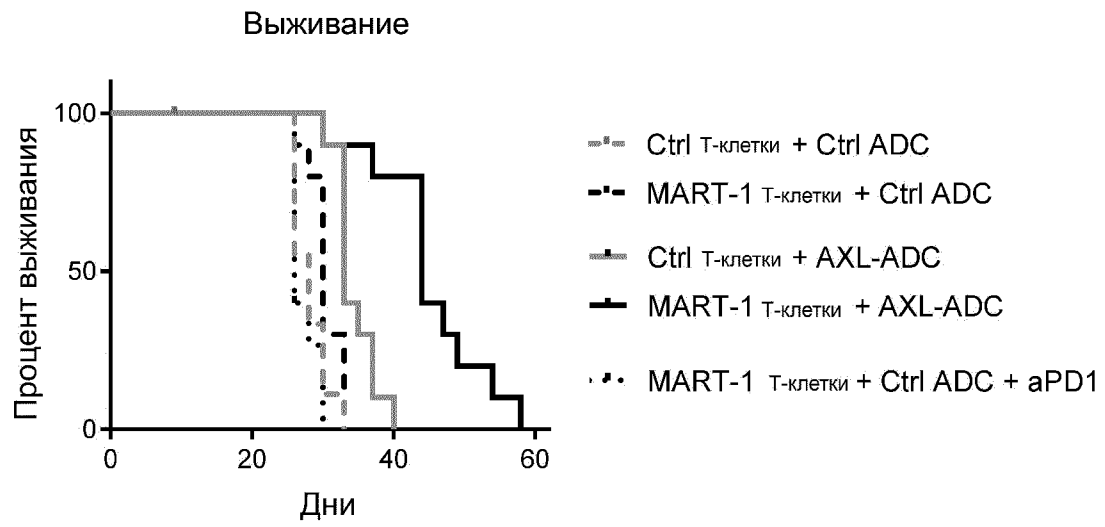
120. Способ лечения рака по п. 102, отличающийся тем, что

- лиганд такой, который определен в п. 2;
- ингибитор взаимодействия между рецептором 1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) и его лигандом определен в любом из пп. 3, 12 и 13;

- рак такой, что определен в любом из пп. 4-9;
- объект такой, который определен в любом из пп. 10-11;
- антитело или ADC определены в любом из пп. 14-58;
- состав такой, который определен в любом из пп. 59-101; и/или
- количества и частоты, с которой антитело или ADC вводят указанному объекту, определены в любом из пп. 102-116.

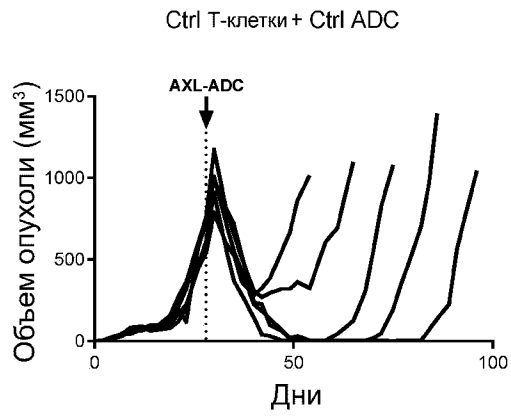


Фиг. 1

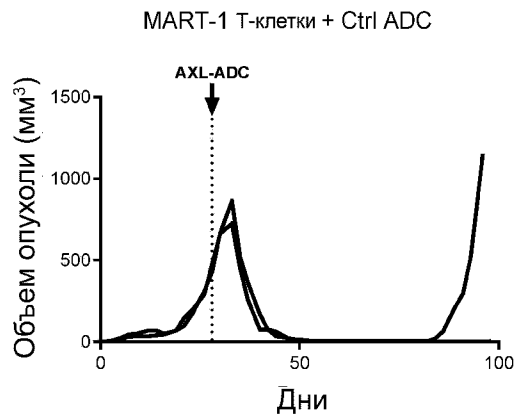


Фиг. 2

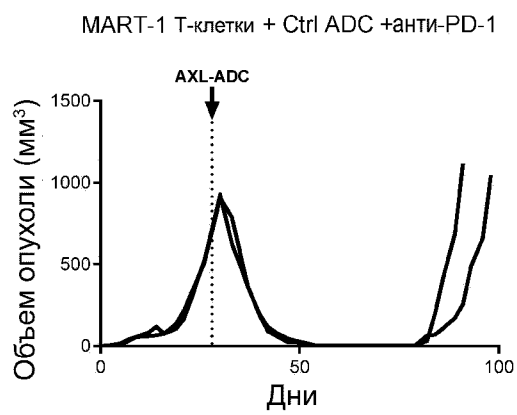
A



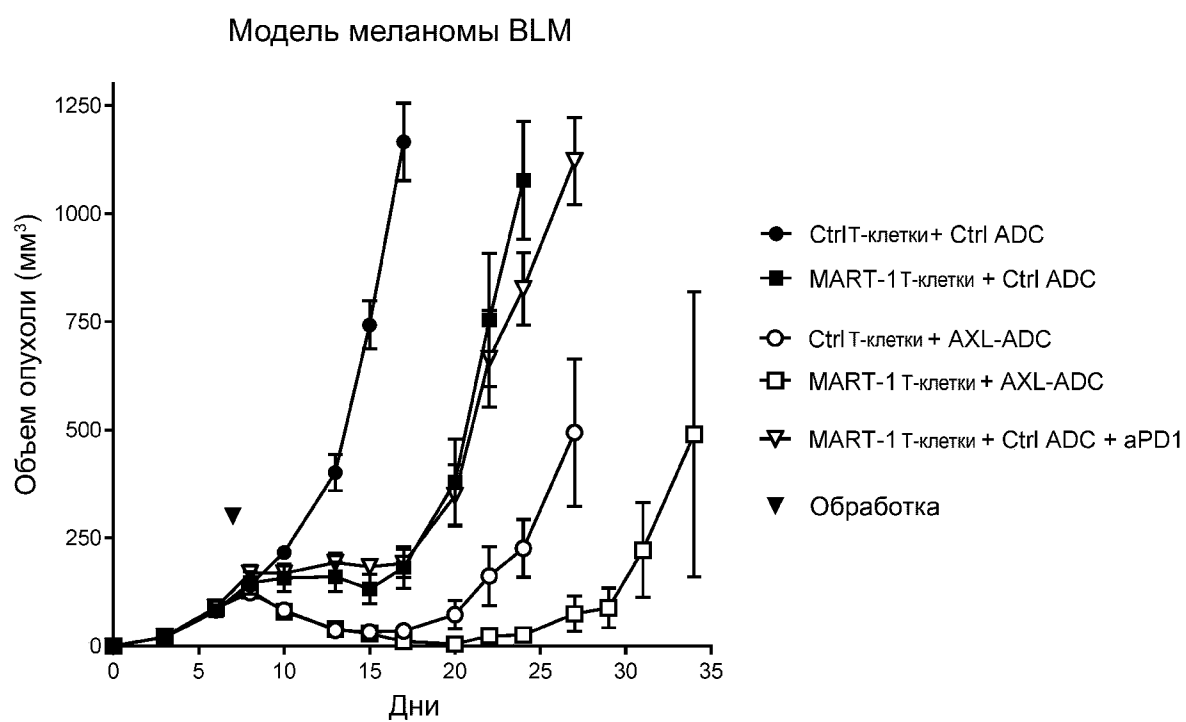
B



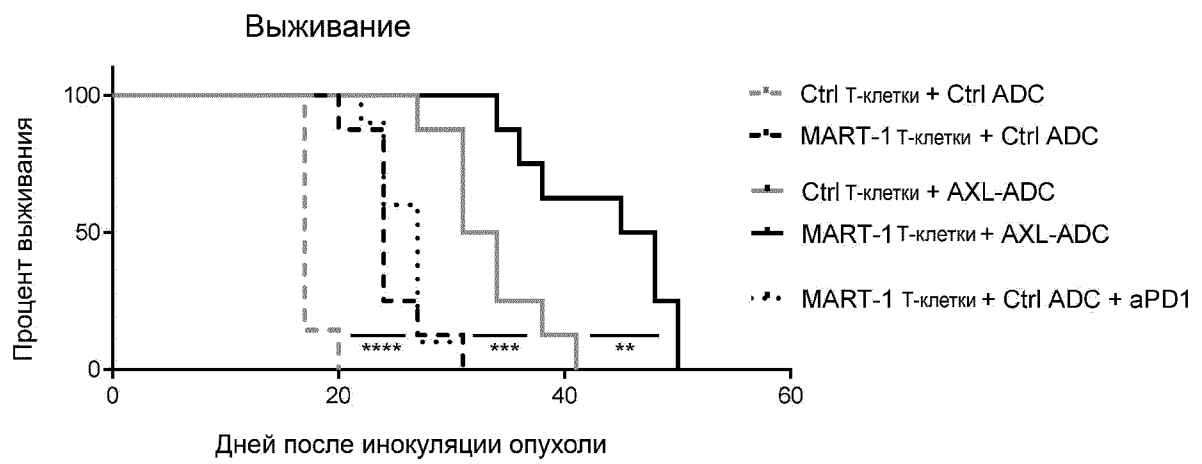
C



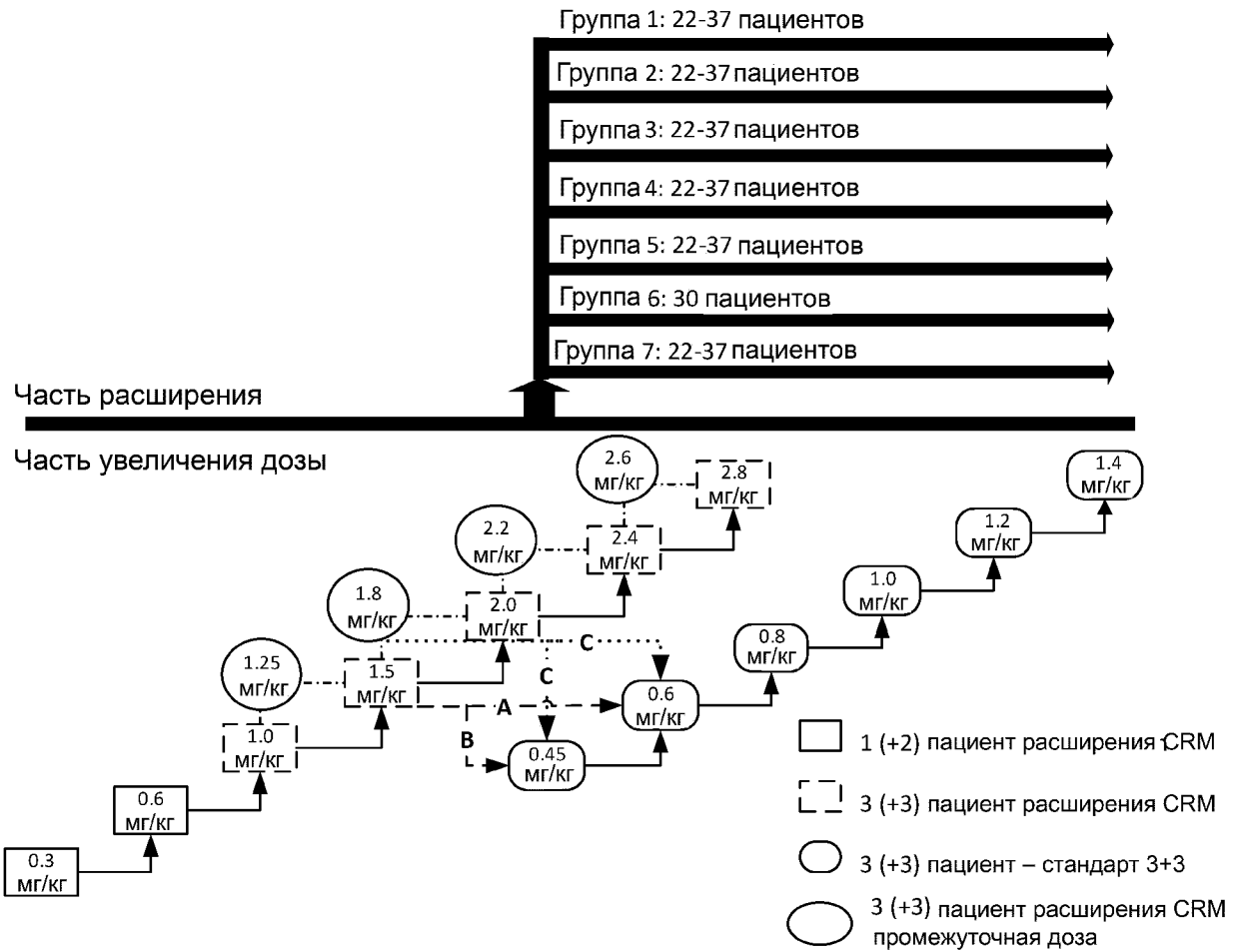
Фиг. 3



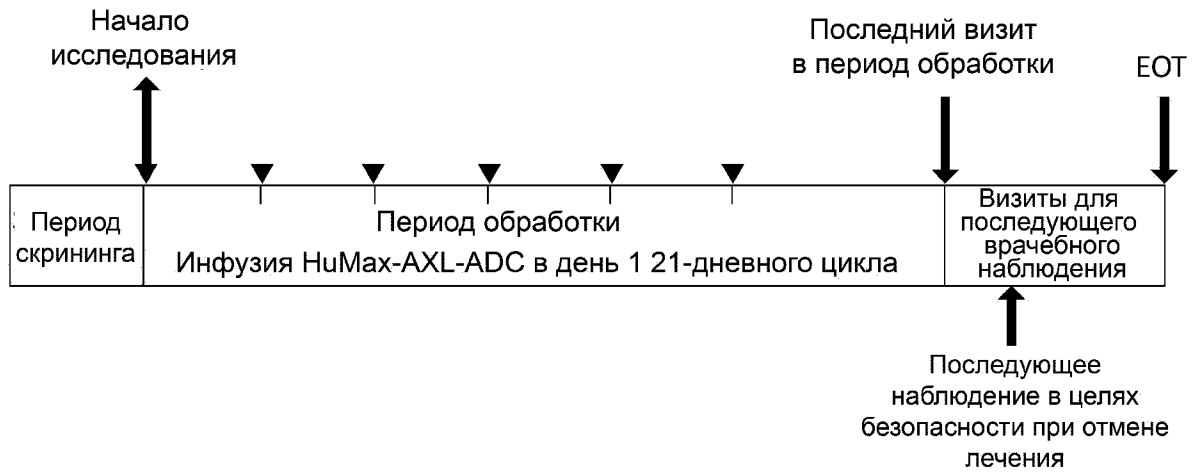
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7





Фиг. 8

Исходное исследование  
(05/09/2018)

Последующее  
наблюдение 1  
(06/19/2018)

Последующее  
наблюдение 2  
(07/31/2018)

Целевые поражения

Узел T01, Подмышечный узел  
Лимфатические узлы  
Левая подмышка  
-----  
Размер



SA: 23.3 мм



SA: 16.3 мм  
(-30.0%)



SA: 12.0 мм  
(-26.8%)

Легкое T02  
Правая нижняя доля  
Правое легкое  
-----  
Размер



LA: 16.4 мм



LA: 13.2 мм  
(-19.5%)

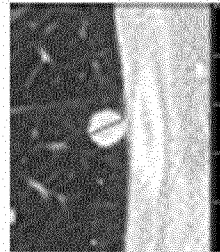


LA: 10.9 мм  
(-17.1%)

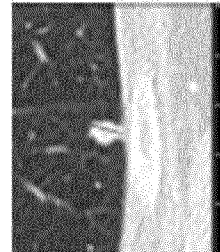
Легкое T03  
Левая нижняя доля  
Левое легкое  
-----  
Размер



LA: 12.2 мм



LA: 9.3 мм  
(-23.9%)



LA: 7.7 мм  
(-17.3%)

Фиг. 9