

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190541** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.06.09

(51) Int. Cl. *A61K 47/59* (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.08.16

(54) **НАЦЕЛЕННЫЕ НА NaPi2b КОНЪЮГАТЫ ПОЛИМЕР-АНТИТЕЛО ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/719,189; 62/733,380; 62/808,376;
62/854,701

(71) Заявитель:
МЕРСАНА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(32) 2018.08.17; 2018.09.19; 2019.02.21;
2019.05.30

(72) Изобретатель:
Хейлмэн Эрик П., Ярленски
Донна М., Бергстром Дональд А. (US)

(33) US

(86) PCT/US2019/046852

(87) WO 2020/037225 2020.02.20

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны режимы дозирования для нацеленных на NaPi2b конъюгатов антитело-лекарственное средство для лечения злокачественной опухоли.

A1

202190541

202190541

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 567287EA/061

НАЦЕЛЕННЫЕ НА NaPi2b КОНЬЮГАТЫ ПОЛИМЕР-АНТИТЕЛО- ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет по предварительным заявкам США № 62/719189, поданной 17 августа 2018 года; 62/733380, поданной 19 сентября 2018 года, 62/808376, поданной 21 февраля 2019 года, и 62/854701, поданной 30 мая 2019 года, согласно 35 USC § 119(e). Содержание каждой из этих заявок включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ВКЛЮЧЕНИЕ СПИСКА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[0002] Содержимое текстового файла "MRSN-026_001WO_SeqList.txt", который был создан 13 августа 2019 и имеет размер 20 кбайт, включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение относится, главным образом, к режимам дозирования для введения нацеленных на NaPi2b конъюгатов полимер-антитело-лекарственное средство для лечения злокачественной опухоли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0004] NaPi2b (SLC34A2, NaPi3b, Npt2), многократно проходящий через мембраны натрий-зависимый переносчик фосфатов (Xu et al. Genomics 62:281–284 (1999)), обычно экспрессируется на мембране щеточной каемки тонкого кишечника млекопитающих и участвует в трансклеточном всасывании неорганических фосфатов (Pi), участвуя в поддержании гомеостаза фосфатов в организме. Экспрессия NaPi2b на белковом уровне была обнаружена в печени, на апикальной поверхности эпителиальных клеток молочной железы, слюнных желез и бронхов, и в легких, семенниках, щитовидной железе, тонком кишечнике и матке. Мутации в NaPi2b ассоциированы с клиническими синдромами альвеолярного и тестикулярного микролитиаза. NaPi2b на высоком уровне экспрессируется при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), немущинозном раке яичника и папиллярном раке щитовидной железы. NaPi2b-положительная иммунореактивность ткани присутствует в 61% образцов NSCLC и 92% образцов рака яичника.

[0005] Рак яичника является одной из наиболее распространенных гинекологических злокачественных опухолей и пятой из наиболее частых причин смерти от злокачественной опухоли у женщин. Высокая смертность частично является следствием частой постановки диагноза рака яичника на развернутых стадиях, и смертность составляет приблизительно 65% от частоты встречаемости. Эпителиальные опухоли яичника составляют 58% от всех новообразований яичника и более 90% от злокачественных опухолей яичника. Современными способами лечения являются циторедуктивная операция и комбинированная химиотерапия на основе платины (включая

таксаны); однако большинство пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичника в конечном итоге умирают от этого заболевания. Существует потребность в новых способах лечения рака яичника, включая направленную терапию, такую как иммунотерапия моноклональными антителами или подходы на основе вакцин против злокачественных опухолей.

[0006] NSCLC представляет собой любой тип эпителиального рака легкого, отличный от мелкоклеточной карциномы легкого (SCLC). NSCLC составляет приблизительно 85% всех случаев рака легкого. Как класс, NSCLC являются относительно нечувствительными к химиотерапии по сравнению с мелкоклеточной карциномой. Когда это возможно, их в основном лечат посредством хирургической резекции с целью излечения, хотя химиотерапию все в большей степени используют как до операции (неoadьювантная химиотерапия), так и после операции (адьювантная химиотерапия). В случае метастазирующей или неоперабельной опухоли используют химиотерапию и/или иммунотерапию, хотя заболевание на этой стадии обычно является неизлечимым и длительность выживания является низкой. Существует необходимость в новых способах лечения при NSCLC, включая направленные способы терапии, такие как иммунотерапия моноклональными антителами или подходы на основе вакцины против злокачественной опухоли.

[0007] Таким образом, существует необходимость в способах терапии, которые нацелены на биологическую активность NaPi2b.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В различных аспектах изобретение относится к способам лечения экспрессирующей NaPi2b опухоли у индивидуума путем введения индивидууму конъюгата нацеленное на NaPi2b полностью человеческое или гуманизированное антитело-полимер-лекарственное средство. Конъюгат полимер-лекарственное средство вводят внутривенно посредством инфузии в дозе приблизительно от 10 мг/м² до 30 мг/м² в первый день введения и каждые три недели после этого. Например, доза составляет от приблизительно 11,5 мг/м² до приблизительно 12,5 мг/м², от приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м², от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 25,5 мг/м², от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно 31,5 мг/м², предпочтительно доза составляет приблизительно 12 мг/м² или приблизительно 30 мг/м².

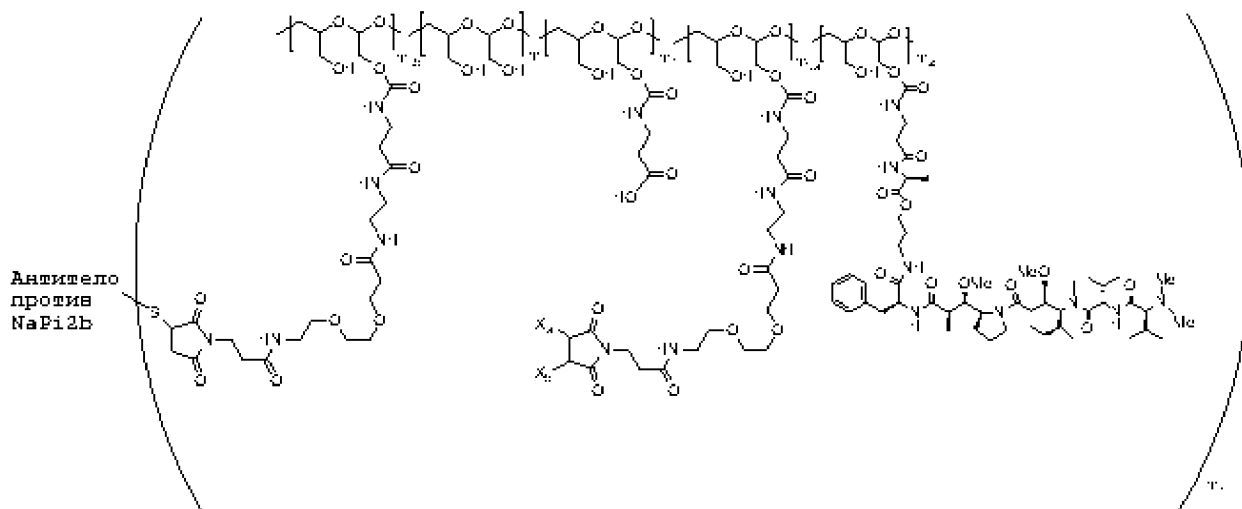
[0009] В другом аспекте изобретение относится к способам лечения экспрессирующей NaPi2b опухоли у индивидуума путем введения индивидууму конъюгата нацеленное на NaPi2b полностью человеческое или гуманизированное антитело-полимер-лекарственное средство внутривенно посредством инфузии в дозе приблизительно от 10 мг/м² до 30 мг/м², приблизительно от 10 мг/м² до 36 мг/м² или приблизительно от 10 мг/м² до 45 мг/м² в первые сутки лечения и каждые четыре недели после этого. Например, доза составляет от приблизительно 11,5 мг/м² до приблизительно 12,5 мг/м², от приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м², от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 25,5 мг/м², от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно

31,5 мг/м², от приблизительно 32,5 мг/м² до приблизительно 33,5 мг/м², от приблизительно 35,5 мг/м² до приблизительно 36,5 мг/м², от приблизительно 39,5 мг/м² до приблизительно 41,5 мг/м², от приблизительно 42,5 мг/м² до приблизительно 43,5 мг/м², или от приблизительно 43 мг/м² до приблизительно 45 мг/м². Предпочтительно доза составляет приблизительно 30 мг/м², или приблизительно 33 мг/м², или приблизительно 36 мг/м², или приблизительно 40 мг/м², или приблизительно 43 мг/м².

[0010] Предпочтительно, доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м², 30 мг/м², 33 мг/м², 36 мг/м², 40 мг/м², 43 мг/м², 43 мг/м², 44 мг/м², 45 мг/м², или доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м², 30 мг/м², 33 мг/м², 36 мг/м², 40 мг/м², или доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м², 30 мг/м², 33 мг/м², 36 мг/м², или доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м² или 30 мг/м², 33 мг/м², или доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м² или 30 мг/м², или доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м² или 25 мг/м², инфузируемые внутривенно раз в четыре недели.

[0011] Антитело NaPi2b содержит CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5); CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6); CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность GETARATFAY (SEQ ID NO: 7); CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8); CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность YTSSLYS (SEQ ID NO: 9); и CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10).

[0012] Конъюгат полимер-лекарственное средство имеет формулу А:



где:

полимер содержит поли(1-гидроксиметилэтиленгидроксиметилформальдегид) (PHF), имеющий молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 5 кДа до приблизительно 10 кДа;

m представляет собой целое число от 20 до 75,

m_1 представляет собой целое число от приблизительно 5 до приблизительно 35,

m_2 представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 10,

m_{3a} представляет собой целое число от 0 до приблизительно 4,
 m_{3b} представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5,
сумма m , m_1 , m_2 , m_{3a} и m_{3b} находится в диапазоне от приблизительно 40 до приблизительно 75, и

m_5 представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 5.

[0013] Индивидуум представляет собой человека. В некоторых аспектах индивидуум идентифицирован как имеющий экспрессию NaPi2b при определении посредством анализа ИНС, проведенного на тестируемой популяции клеток, полученной от индивидуума. В других аспектах индивидуум идентифицирован как имеющий экспрессию NaPi2b при определении по экспрессии РНК или геной сигнатуре в образце, полученном от индивидуума.

[0014] В некоторых аспектах экспрессирующая NaPi2b опухоль представляет собой рак яичника, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, холангиокарциному, папиллярный почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, рак молочной железы, рак почки, рак шейки матки или рак слюнных протоков.

[0015] В другом аспекте индивидуум имеет эпителиальный рак яичника, рак фаллопиевых труб, первичный рак брюшины, резистентный к платине рак яичника, неплоскоклеточный рак NSCLC, прогрессирующий рефрактерный к радиоактивному йоду, локорегионарный рецидивирующий или метастазирующий папиллярный рак щитовидной железы или эпителиальный рак эндометрия.

[0016] В другом аспекте индивидуум, имеющий эпителиальный рак яичника, субтипирован как имеющий высокозлокачественный рак яичника, низкоккачественный серозный рак яичника или светлоклеточный рак яичника.

[0017] В другом аспекте индивидууму, имеющему рак яичника, ранее проводили химиотерапию в качестве единственного средства, как например, пегилированный липосомальный доксорубицин, введение раз в неделю паклитаксела топотекана гемцитабина, ингибитор PARP и т.п.

[0018] В другом аспекте индивидууму, имеющему рак яичника, проводят не более 3 линий предшествующей терапии, включая, например, но не ограничиваясь ими, комбинированную химиотерапию, например, такую как карбоплатин плюс паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубицин, введение еженедельно паклитаксела, доцетаксела, топотекана, гемцитабина, ингибитора PARP и т.п. В следующем аспекте злокачественная опухоль NSCLC индивидуума субтипирована как аденокарцинома.

[0019] В другом аспекте индивидуум имеет NSCLC и ему проводят предшествующее лечение, например, такое как химиотерапия на основе платины (цисплатин или карбоплатин) и моноклональные антитела против PD-1 или PD-L1. В другом аспекте индивидуум имеет NSCLC и ему проводят предшествующее лечение карбоплатином/паклитакселом, абраксаном наб-паклитакселом, доцетакселом, преметрекседом, гемцитабином или комбинацией доцетаксела и рамуцирумаба.

[0020] В другом аспекте индивидуум имеет NSCLC и ему не проводят дополнительное предшествующее лечение цитотоксическим средством или не проводят иммунотерапию. В другом аспекте индивидуум, имеющий NSCLC, имеет документально подтвержденную непереносимость или прогрессирование заболевания с известными онкогенными мутациями, для которых существуют одобренные способы терапии (например, транслокация ALK, мутация EGFR).

[0021] В следующем аспекте индивидуума, имеющего злокачественную опухоль NSCLC, лечат конъюгатом полимер-лекарственное средство формулы А и моноклональным антителом против PD-1 или PD-L1, например, таким как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или авелумаб.

[0022] В другом аспекте индивидуум имеет папиллярный рак щитовидной железы с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии ингибитором киназы, и ему проводилось предшествующее лечение от низкоккачественной положительной по рецепторам гормонов эндометриоидной аденокарциномы.

[0023] В другом аспекте рак эндометрия не является стромальной опухолью или карциносаркомой.

[0024] В другом аспекте индивидуум имеет рак эндометрия и ему проводилось предшествующее лечение посредством карбоплатина/паклитаксела или сходного режима.

[0025] В другом аспекте индивидуум имеет папиллярный почечно-клеточный рак или светлоклеточный рак почки, который имеет преимущественно папиллярный паттерн роста. В одном аспекте индивидуум имеет гистологический диагноз рака слюнных протоков, который прогрессировал после стандартной системной терапии.

[0026] В другом аспекте индивидуум является рефрактерным к химиотерапии, включая стандартные химиотерапевтические средства первой линии.

[0027] В следующем аспекте индивидуума лечат конъюгатом полимер-лекарственное средство формулы А в комбинации с ингибитором PARP, например, таким как олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб и т.п.; ингибитором PD1/PDL-1, например, таким как ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб и т.п.; химиотерапией, например, такой как карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, доксил, циклофосфамид, гемцитабин, топотекан, преметрекс и т.п.; ингибитором VEGF, например, таким как бевацизумаб, рамуцирумаб и т.п.; ингибитором тирозинкиназы, например, таким как gefitinib, afatinib, erlotinib, da Vinci, osimertinib, pazopanib и т.п.; ингибитором ALK, например, таким как alectinib, crizotinib, ceritinib, brigatinib и т.п.; или ингибитором BRAF, например, таким как dabrafenib, trametinib и т.п.

[0028] В другом аспекте индивидуума лечат конъюгатом полимер-лекарственное средство формулы А в комбинации с пембролизумабом, карбоплатином, доксилом, бевацизумабом или ингибитором PARP. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее

изобретение. В описании форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не указывает на иное. Хотя для применения на практике и тестирования настоящего изобретения можно использовать способы и материалы, сходные или эквивалентные способам и материалам, описанными в настоящем описании, подходящие способы и материалы описаны ниже. В случае противоречий, настоящее описание, в том числе определения, являются преимущественными. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными, и подразумевается, что они не являются ограничивающими.

[0029] Другие признаки и преимущества изобретения станут очевидными из приведенного ниже подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0030] На фиг.1 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для всех пациентов с DL6 в курсе из 21 суток (n=19) и четырех пациентов, которым проводили дозирование в курсе из 28 суток (n=4).

[0031] На фиг.2 представлена "водопадная диаграмма", на которой показан наилучший ответ в соответствии с критериями RECIST для пациентов с DL1-DL5 в курсе лечения из 21 суток, которым на тот момент было проведено по меньшей мере одно сканирование.

[0032] На фиг.3 представлен наилучший общий ответ для пациентов (n=11) в ходе курса лечения из 21 суток.

[0033] На фиг.3 представлен наилучший общий ответ для пациентов (n=11) в ходе курса лечения из 21 суток.

[0034] На фиг.4 представлен "водопадный график", который демонстрирует наилучший ответ в соответствии с критериями RECIST для пациентов, которым проводили дозирование в ходе курса из 21 суток и в ходе курса из 28 суток и которым на тот момент было проведено по меньшей мере одно сканирование.

[0035] На фиг.5 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с DL6 в курсе из 21 суток (n=20) и пациентов с DL 4A и DL 5A, которым проводили дозирование в ходе курса из 28 суток (n=16).

[0036] На фиг.6 представлен H-показатель, полученный для экспрессии белка NaPi2b посредством ИНС, в 34 образцах опухолей пациента. По оси y представлен H-показатель для NaPi2b и по оси x представлен тип опухоли.

[0037] На фиг.7 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с DL6 в ходе курса из 21 суток (n=20) и пациентов с DL 4A и DL 5A, которым проводили дозирование в ходе курса из 28 суток (n=17).

[0038] На фиг.8 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с 7 уровнями

доз (2-40 мг/м²) в ходе курса из 21 суток и 3 уровнями доз (20-36 мг/м²) в ходе курса из 28 суток.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0039] Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующей NaPi2b злокачественной опухоли путем введения нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство, который специфически связывается с внеклеточной областью SLC34A2. В частности, изобретение относится к режимам дозирования для ХМТ-1536 при лечении экспрессирующих NaPi2b злокачественных опухолей. ХМТ-1536 содержит приблизительно 10-15 молекул ауристатина F-гидроксипропиламида (AF HPA), конъюгированных с группой цистеина моноклонального антитела против NaPi2b (ХМТ-1535) через каркас поли(1-гидроксиметилэтиленгидроксиметилформальдегида) (PHF).

[0040] Пациентам с экспрессирующим NaPi2b раком яичника, NSCLC, папиллярным раком щитовидной железы, раком эндометрия, папиллярным почечно-клеточным раком или раком слюнных протоков, внутривенно вводили ХМТ-1536 каждые три недели в исследовании с повышением дозы. Контрольные показатели заболевания составляли 67% для пациентов, которых лечили по меньшей мере 12 мг/м² ХМТ-1536 согласно RECIST, версия 1.1. ХМТ-1536 хорошо переносился в максимальных вводимых дозах (40 мг/м²). Таким образом, изобретение относится к способам лечения экспрессирующих NaPi2b опухолей посредством введения индивидууму, т.е. человеку, инфузируемой дозы приблизительно от 10 до 45 мг/м². Опухоли включают рак яичника, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, холангиокарциному, папиллярный почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, рак молочной железы, рак почки, рак шейки матки или рак слюнных протоков. Опухоль представляет собой первичную опухоль или метастазирующую опухоль.

[0041] Пациентам с экспрессирующим NaPi2b раком яичника, NSCLC, папиллярным раком щитовидной железы, раком эндометрия, папиллярным почечно-клеточным раком или раком слюнных протоков проводили внутривенное введение ХМТ-1536 каждые четыре недели в исследовании с повышением дозы с инфузируемой дозой приблизительно от 20 до 45 мг/м² т.е. 20 мг/м², 25 мг/м², 30 мг/м², 33 мг/м², 36 мг/м², 40 мг/м², 43 мг/м², 44 мг/м² или 45 мг/м². Индивидуум мог подвергаться или мог не подвергаться предшествующему лечению злокачественной опухоли. Например, индивидууму проводили химиотерапию на основе платины, направленные на PD-1 или PD-L1 режимы, или введение паклитаксела.

[0042] В некоторых аспектах индивидуум идентифицирован как имеющий экспрессию NaPi2b. Экспрессию NaPi2b определяют способами, известными в данной области. Например, ее определяют посредством иммуногистохимического (ИНС) анализа, анализа с использованием флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) или анализа экспрессии РНК.

Антитела против NaPi2b

[0043] Антитела против NaPi2b, пригодные для способов по изобретению, специфически связываются с внеклеточной областью SLC34A2. Кроме того, изобретение относится к направленным на NaPi2b моноклональным антителам, которые специфически распознают NaPi2b, также известный как белок натрий-зависимого транспорта фосфатов 2В. Антитела против NaPi2b, используемые в конъюгатах, описанных в настоящем описании, способны к и пригодны в модулировании, например, блокировании, ингибировании, снижении, антагонизма, нейтрализации или ином препятствовании по меньшей мере одному виду биологической активности NaPi2b. Антитела, описанные в настоящем описании, также включают антитела, которые связывают растворимый NaPi2b. Антитела против NaPi2b специфически связываются с эпитопом на внеклеточном домене (ECD) NaPi2b человека. Эти антитела в совокупности называют в настоящем описании "NaPi2b"-антителами.

[0044] Конъюгаты антител против NaPi2b-лекарственное средство, описанные в настоящем описании, включают антитела, которые связываются с эпитопом NaPi2b с равновесной константой диссоциации (K_d или K_D) ≤ 1 мкМ, например, ≤ 100 нМ, предпочтительно ≤ 10 нМ, и более предпочтительно ≤ 1 нМ. Например, антитела против NaPi2b, используемые в конъюгатах антител-лекарственное средство, описанных в настоящем описании, демонстрируют K_d в диапазоне приблизительно от ≤ 1 нМ до приблизительно 1 пМ.

[0045] Конъюгаты антител против NaPi2b-лекарственное средство, описанные в настоящем описании, могут включать антитела, которые служат для модулирования, блокирования, ингибирования, снижения, антагонизма, нейтрализации или иного препятствования функциональной активности NaPi2b. Функциональная активность NaPi2b включает, например, участие в чресклеточном всасывании неорганических фосфатов (Pi), тем самым участвуя в поддержании гомеостаза фосфатов в организме. Например, антитела против NaPi2b полностью или частично ингибируют функциональную активность NaPi2b посредством частичного или полного модулирования, блокирования, ингибирования, снижения, антагонизма, нейтрализации или иного препятствования чресклеточному всасыванию неорганических фосфатов. Активность чресклеточного всасывания неорганических фосфатов оценивают с использованием любого известного в данной области способа детекции активности чресклеточного всасывания неорганических фосфатов, включая, но не ограничиваясь ими, детекцию уровней чресклеточного всасывания неорганических фосфатов в присутствии и в отсутствии антител против NaPi2b, описанного в настоящем описании.

[0046] Антитела против NaPi2b считаются полностью модулирующими, блокирующими, ингибирующими, снижающими, обеспечивающими антагонизм, нейтрализующими или иным образом препятствующими функциональной активности NaPi2b, когда уровень функциональной активности NaPi2b в присутствии антител против NaPi2b снижается, например, по меньшей мере на 95%, например, на 96%, 97%, 98%, 99% или 100% по сравнению с уровнем функциональной активности NaPi2b в отсутствии

связывания с антителом против NaPi2b, описанным в настоящем описании. Антитела против NaPi2b считаются частично модулирующими, блокирующими, ингибирующими, снижающими, обеспечивающими антагонизм, нейтрализующими или иным образом препятствующими функциональной активности NaPi2b, когда уровень активности NaPi2b в присутствии антитела против NaPi2b снижается по меньшей мере на 95%, например, на 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85% или 90%, по сравнению с уровнем активности NaPi2b в отсутствие связывания с антителом против NaPi2b, описанным в настоящем описании.

[0047] Иллюстративные антитела, описанные в настоящем описании, включают антитело ХМТ-1535. Эти антитела демонстрируют специфичность в отношении NaPi2b человека, и было показано, что они ингибируют активность NaPi2b.

[0048] Моноклональное антитело против NaPi2b человека или гуманизированное моноклональное антитело против NaPi2b ХМТ-1535 включает тяжелую цепь (HC), переменную область тяжелой цепи (VH), легкую цепь (LC) и переменную область легкой цепи (VL), как показано в аминокислотных последовательностях и соответствующих последовательностях нуклеиновых кислот, приведенных ниже. Переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи для каждого антитела выделены затемнением в приведенных ниже аминокислотных последовательностях. Определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи и легкой цепи подчеркнуты в аминокислотных последовательностях, представленных ниже. Аминокислоты, охватывающие определяющие комплементарность области (CDR) для антитела ХМТ-1535 являются такими, как определено Е.А. Kabat et al. (см. Kabat, E.A., et al., Sequences of Protein of immunological interest, Fifth Edition, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office (1991)) и раскрыты в патенте США 8603474.

> аминокислотная последовательность тяжелой цепи ХМТ-1535 (переменная область тяжелой цепи (SEQ ID NO: 3) (выделена курсивом) + константная область тяжелой цепи IgG1 (SEQ ID NO: 11))

**QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHWVKQAPGQGLEWIGAIYPG
NGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVYMELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGT
LVTVSSGASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*** (SEQ ID NO: 1)

CDRH1: GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)

CDRH2: AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)

CDRH3: GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)

> Последовательность нуклеиновой кислоты переменной области тяжелой цепи

XMT-1535

CAAGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAGGTTGTGAAACCTGGCGCCTCTGT
GAAGATGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGGCTACAACATCCACTGGG
TCAAGCAGGCCCCTGGACAGGGACTCGAATGGATCGGAGCCATCTATCCCGGCAAC
GGCGACACCAGCTACAAGCAGAAGTTCCGGGGCAGAGCCACACTGACCGCCGATAC
AAGCACCAGCACCGTGTACATGGAAGTGTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTATTGCGCCAGAGGGCGAAACAGCCAGAGCCACCTTTGCCTATTGGGGCCA
GGGAACCCTGGTCACCGTTAGCTCT (SEQ ID NO: 13)

>Аминокислотная последовательность легкой цепи XMT-1535 (вариабельная область легкой цепи (SEQ ID NO: 4) (курсивом) + константная область легкой цепи (SEQ ID NO: 12))

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDIGNFLNWYQQKPKGKTVKVLIIY**TSSLYS**
GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYSKLPLTF**GQGTKLELKRR**TVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

CDRL1: SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)

CDRL2: YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)

CDRL3: QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)

> Последовательность нуклеиновой кислоты вариабельной области легкой цепи XMT-1535

GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACA
GAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGATATCGGCAACTTCCTGAACTGGTATC
AGCAGAAACCCGGCAAGACCGTGAAGGTGCTGATCTACTACACCTCCAGCCTGTAC
AGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTACACCCTGACC
ATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAG
CTGCCCTGACATTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAGTGAAG (SEQ ID NO: 14)

[0049] Также изобретение относится к антителам, которые связываются с тем же эпитопом или перекрестно конкурируют за связывание с тем же эпитопом, что и антитела, описанные в настоящем описании. Например, антитела, описанные в настоящем описании, специфически связываются с NaPi2b, где антитело связывается с эпитопом, который включает один или более аминокислотных остатков на NaPi2b человека (например, номер доступа GenBank № O95436.3).

[0050] Антитела, описанные в настоящем описании, специфически связываются с эпитопом на полноразмерном NaPi2b человека, содержащим аминокислотную последовательность:

1 MAPWPELGDA QPNPKYLEG AAGQQPTAPD KSKETNKTDN TEAPVTKIEL
51 LPSYSTATLI DEPTEVDDPW NLPTLQDSGI KWSERDTKGGK ILCFFQGIGR
101 LILLGFLYF FVCSLDILSS AFQLVGGKMA GQFFSNSSIM SNPLLGLVIG
151 VLVTVLVQSS STSTSIVVSM VSSLLTVRA APIIMGANI GTSITNTIVA
201 LMQVGDRSEF RRAFAGATVH DFFNWLSVLV LLPVEVATHY LEPTQLIVE

251 SFHFKNGEDA PDLLKVITKP FTKLIVQLDK KVISQIAMND EKAKNKSLVK
 301 IWCKTFTNKT QINVTVPSTA NCTSPSLCWT DGIQNWTMKN VTYKENIAKC
 351 QHIFVNFHLP DLAVGTILLI LSLLVLCGCL IMIVKILGSV LKGQVATVIK
 401 KTINTDFPPF FAWLTGYLAI LVGAGMTFIV QSSSVFTSAL TPLIGIGVIT
 451 IERAYPLTLG SNIGTTTTAI LAALASPGNA LRSSLQIALC HFFFNISGIL
 501 LWYPIPFTRL PIRMAKGLGN ISAKYRWFAV FYLIFFFLI PLTVFGLSLA
 551 GWRVLVGVGV PVVFIILVL CLRLQLSRCP RVLPKKLQNW NFLPLWMRSL
 601 KPWDAVVSKE TGCFQMRCCC CCRVCCRACC LLCDCPKCCR
 CSKCCEDLEE

651 AQEGQDVPVK APETFDNITI SREAQGEVPA SDSKTECTAL (SEQ ID NO: 15)

[0051] Антитела, описанные в настоящем описании, специфически связываются с эпитопом на внеклеточном домене (ECD) NaPi2b человека.

[0052] Специалистам в данной области будет понятно, что является возможным определение без излишнего экспериментирования, обладает ли моноклональное антитело той же специфичностью, что и моноклональное антитело, описанное в настоящем описании (например, ХМТ-1535, 10H1.11.4B), путем установления того, препятствует ли первое из них связыванию последнего с естественным партнером по связыванию или другой молекулой, о которой известно, что она ассоциирована с NaPi2b. Если тестируемое моноклональное антитело конкурирует с моноклональным антителом, описанным в настоящем описании, как показывают по снижению связывания посредством моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, тогда эти два моноклональных антитела связываются с одним и тем же эпитопом или близкородственными эпитопами.

[0053] Альтернативным способом определения того, обладает ли моноклональное антитело специфичностью моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, является предварительная инкубация моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, с растворимым NaPi2b (в отношении которого оно обычно является реактивным), а затем добавление тестируемого моноклонального антитела для определения того, ингибируется ли способность тестируемого моноклонального антитела связывать NaPi2b. Если происходит ингибирование тестируемого моноклонального антитела, тогда, вероятно, оно имеет ту же или функционально эквивалентную специфичность к эпитопу, что и моноклональное антитело, описанное в настоящем описании.

[0054] Скрининг моноклональных антител, описанных в настоящем описании, также можно проводить, например, путем определения опосредуемой NaPi2b активности и определения того, способно ли тестируемое моноклональное антитело модулировать, блокировать, ингибировать, снижать, осуществлять антагонизм, нейтрализовать или иным образом препятствовать активности NaPi2b.

[0055] Антитела, описанные в настоящем описании, содержат переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере

на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4.

[0056] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и аминокислотную последовательность легкой цепи, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

[0057] Антитела, описанные в настоящем описании, содержат вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4.

[0058] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1, и аминокислотную последовательность легкой цепи, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

[0059] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 3 и аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 4.

[0060] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 2.

[0061] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат аминокислотную последовательность CDRH1 SEQ ID NO: 5, аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 6, аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 7, аминокислотную последовательность CDRL1 SEQ ID NO: 8, аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 9, и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 10.

[0062] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат CDRH1, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5); CDRH2, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6); CDRH3, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности GETARATFAY (SEQ ID NO: 7); CDRL1, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8); CDRL2, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности YTSSLYS (SEQ ID NO: 9); и CDRL3, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10).

[0063] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, содержат CDRH1, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5); CDRH2, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6); CDRH3, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности GETARATFAY (SEQ ID NO: 7); CDRL1, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8); CDRL2, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности YTSSLYS (SEQ ID NO: 9); и CDRL3, которая содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% или более идентичную аминокислотной последовательности QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10).

[0064] В определенных вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем описании, включают одну или более консервативных аминокислотных замен в

последовательности переменного домена, как например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более консервативных замен в последовательности переменного домена. В некоторых вариантах осуществления эти консервативные аминокислотные замены находятся в области CDR, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более консервативных замен внесены в совокупности по всем CDR и в некоторых конкретных вариантах осуществления вплоть до 1, 2, 3 или 4 консервативных аминокислотных замен могут присутствовать в каждой последовательности CDR, например, SEQ ID NO: 5-10.

[0065] Специалистам в данной области будет понятно, что является возможным определение без излишнего экспериментирования, обладает ли моноклональное антитело той же специфичностью, что и моноклональное антитело ХМТ-1535, путем установления препятствует ли первое из них связыванию последнего с естественным партнером по связыванию или другой молекулой, о которой известно, что она ассоциирована с NaPi2b. Если тестируемое моноклональное антитело конкурирует с моноклональным антителом, описанным в настоящем описании, как показывают по снижению связывания посредством моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, тогда эти два моноклональных антитела связываются с одним и тем же эпитопом или близкородственными эпитопами.

[0066] Альтернативным способом определения того, обладает ли моноклональное антитело специфичностью моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, является предварительная инкубация моноклонального антитела, описанного в настоящем описании, с растворимым NaPi2b (в отношении которого оно обычно является реактивным), а затем добавление тестируемого моноклонального антитела для определения того, ингибируется ли способность тестируемого моноклонального антитела связывать NaPi2b. Если происходит ингибирование тестируемого моноклонального антитела, тогда, вероятно, оно имеет ту же или функционально эквивалентную специфичность к эпитопу, что и моноклональное антитело, описанное в настоящем описании.

[0067] Скрининг моноклональных антител, описанных в настоящем описании, также можно проводить, например, путем определения опосредуемой NaPi2b активности и определения того, способно ли тестируемое моноклональное антитело модулировать, блокировать, ингибировать, снижать, осуществлять антагонизм, нейтрализовать или иным образом препятствовать активности NaPi2b.

[0068] Антитела против NaPi2b, пригодные для применения в способах, описанных в настоящем описании, можно получать и очищать хорошо известными способами, описанными в WO 2009/097128, WO 2017/160754 и US 16/136706, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

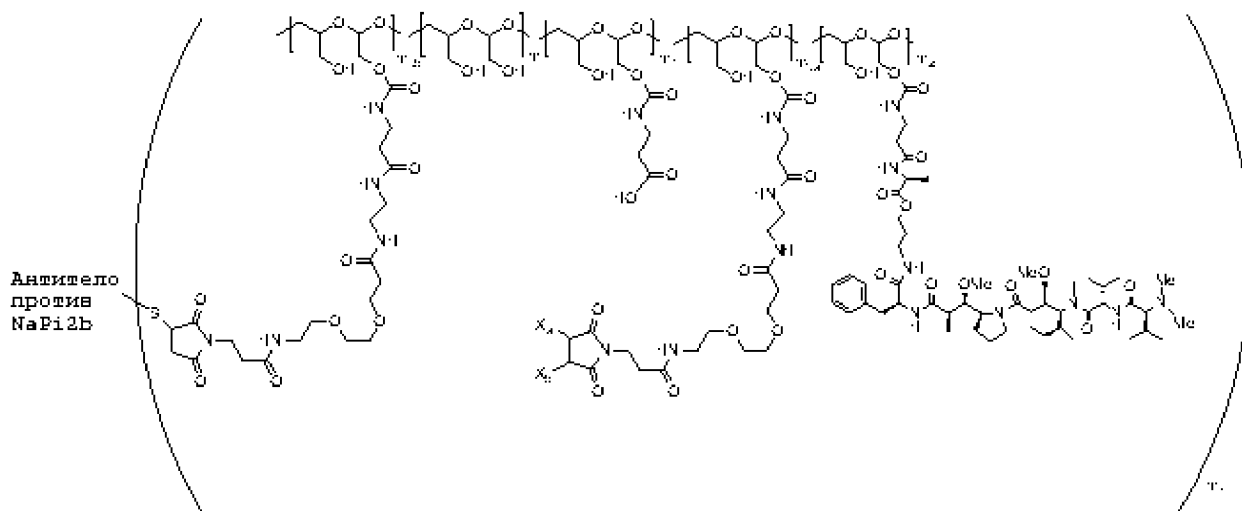
Нацеленные на NaPi2b конъюгаты полимер-антитело-лекарственное средство

[0069] Изобретение относится к способам терапии, вовлекающим иммуноконъюгаты, содержащие антитело, конъюгированное с цитотоксическим средством, таким как токсин (например, ферментативно активный токсин, происходящий

из бактерий, грибов, растений или животных, или его фрагменты), через полимерный каркас.

[0070] Конъюгат, описанный в настоящем описании, включает антитело против NaPi2b, соединенное с одним или более содержащими AF-НРА полимерными каркасами, независимо содержащими поли(1-гидроксиэтилэтиленгидроксиэтилформальдегид) (PHF), имеющими молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 5 кДа до приблизительно 10 кДа. Содержащий AF-НРА полимерный каркас конъюгирован с нацеленным на NaPi2b антителом через остатки цистеина NaPi2b.

[0071] В частности, нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство представляет собой ХМТ-1536 и имеет формулу (А):



Формула А

где:

полимер содержит поли(1-гидроксиэтилэтилен гидроксиэтилформальдегид) (PHF), имеющий молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 5 кДа до приблизительно 10 кДа;

m представляет собой целое число от 20 до 75,

m_1 представляет собой целое число от приблизительно 5 до приблизительно 35,

m_2 представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 10,

m_{3a} представляет собой целое число от 0 до приблизительно 4,

m_{3b} представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5,

сумма m , m_1 , m_2 , m_{3a} и m_{3b} находится в диапазоне от приблизительно 40 до приблизительно 75,

m_5 представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 5, и

NaPi2b представляет собой полностью человеческое или гуманизованное антитело против NaPi2b ХМТ1535, описанное в настоящем описании.

[0072] В некоторых вариантах осуществления m представляет собой целое число от приблизительно 30 до приблизительно 75.

[0073] В некоторых вариантах осуществления m представляет собой целое число от приблизительно 30 до приблизительно 40.

[0074] В некоторых вариантах осуществления m_1 представляет собой целое число от приблизительно 10 до приблизительно 20.

[0075] В некоторых вариантах осуществления m_1 представляет собой целое число от приблизительно 10 до приблизительно 12.

[0076] В некоторых вариантах осуществления m_2 представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 5.

[0077] В некоторых вариантах осуществления m_{3a} представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1.

[0078] В некоторых вариантах осуществления m_{3b} представляет собой целое число от 2 до приблизительно 4.

[0079] В некоторых вариантах осуществления m_5 представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 4.

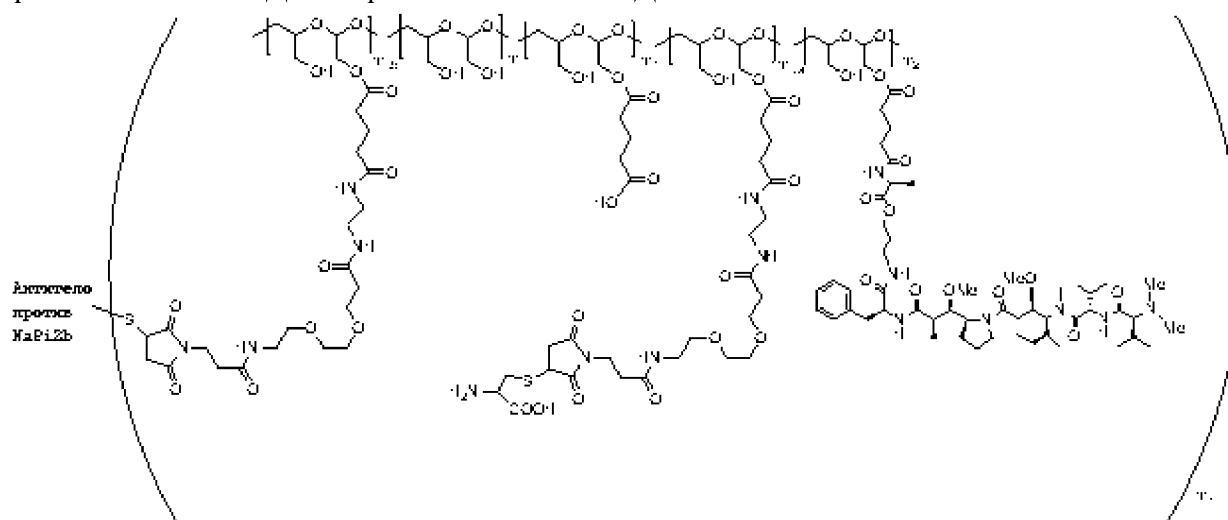
[0080] В некоторых вариантах осуществления m_5 представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 4.

[0081] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство содержит 10-15 молекул АФ-НРА.

[0082] В некоторых вариантах осуществления РНФ имеет молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 6 кДа до приблизительно 8 кДа.

[0083] В некоторых вариантах осуществления РНФ имеет молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 6 кДа до приблизительно 7 кДа.

[0084] В определенных вариантах осуществления нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство формулы (А) имеет формулу (В), где полимер представляет собой РНФ, который имеет молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 5 кДа до приблизительно 10 кДа:



(В)

где:

m представляет собой целое число от 30 до приблизительно 35,

m_1 представляет собой целое число от 8 до приблизительно 10,

m_2 представляет собой целое число от 2 до приблизительно 5,

m_{3a} представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1,
 m_{3b} представляет собой целое число от 1 до приблизительно 2,
сумма m_{3a} и m_{3b} находится в диапазоне от 1 до приблизительно 4, и
соотношение между РНФ и антителом составляет от приблизительно 3 до
приблизительно 5.

[0085] Нацеленные на NaPi2b конъюгаты полимер-антитело-лекарственное средство (т.е. ХМТ-1536), пригодные для применения в способах, описанных в настоящем описании, можно получать и очищать хорошо известными способами, описанными, например, в WO 2009/097128, WO 2017/160754, PCT/US18/38988 и US 16/136706, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Дозировка и введение

[0086] Терапию злокачественной опухоли, описанную в настоящем описании, включающую нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство, проводят в количестве, достаточном для демонстрации терапевтически полезного эффекта. Как правило, активные вещества вводят в количестве, которое не приводит к нежелательным побочным эффектам у пациента, подвергаемого лечению, или которое минимизирует или снижает наблюдаемые побочные эффекты. Экспрессирующие NaPi2b злокачественные опухоли включают, например, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, холангиокарциному, папиллярный почечно-клеточный рак, светлоклеточный рак почки, рак молочной железы, рак почки, рак шейки матки и рак слюнных протоков.

[0087] Специалист в данной области способен определить точные количества средств, включая нацеленные на NaPi2b конъюгаты полимер-антитело-лекарственное средство, для введения индивидууму. Например, такие средства и способы лечения злокачественных опухолей и солидных опухолей хорошо известны в данной области. Таким образом, дозировки таких средств могут быть выбраны на основе стандартных режимов дозирования для этого средства при данном пути введения.

[0088] Понятно, что тонкая дозировка и длительность лечения зависят от подвергаемой лечению ткани или опухоли, от которой лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции из данных тестов *in vivo* или *in vitro*, и/или могут быть определены из известных режимов дозирования для конкретного средства. Следует отметить, что концентрации и дозировки также могут варьироваться в зависимости от возраста индивидуума, подвергаемого лечению, массы индивидуума, пути введения и/или степени или тяжести заболевания и других факторов, которые входят в пределы способности специалиста в данной области. Как правило, режимы дозирования выбирают для ограничения токсичности. Следует отметить, что лечащему врачу известно, как и когда завершать, прерывать или корректировать терапию для уменьшения дозировки вследствие токсичности или дисфункции костного мозга, печени, или почки, или других тканей. Напротив, лечащему врачу также известно, как и когда скорректировать лечение до более

высоких уровней, если клинических ответ является недостаточным (избегая токсических побочных эффектов). Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозирования следует корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением индивидуума, осуществляющего введение или наблюдение за введением составов, и что диапазоны концентраций, указанные в настоящем описании, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения его объема.

[0089] Например, нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство вводят в терапевтически эффективном количестве для уменьшения объема опухоли.

[0090] Количество нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство, вводимое для лечения заболевания или состояния, например злокачественной опухоли или солидной опухоли, может быть определено стандартными клиническими способами. Кроме того, способы анализа *in vitro* и модели на животных можно использовать, чтобы помочь идентифицировать оптимальные диапазоны дозировок. Точная дозировка, которая может быть определена эмпирически, может зависеть от пути введения, типа заболевания, подвергаемого лечению, и тяжести заболевания.

[0091] Конъюгаты, описанные в настоящем описании, вводят внутривенно. Для внутривенного введения конъюгат можно вводить посредством струйного или болюсного введения, посредством инфузии или посредством их комбинации. Время инфузии может составлять приблизительно от 1 минуты до трех часов, например, от приблизительно 1 минуты до приблизительно двух часов, или от приблизительно 1 минуты до приблизительно 60 минут, или по меньшей мере 10 минут, 40 минут или 60 минут.

[0092] Дозировка составляет приблизительно от 10 мг/м² до 30 мг/м². Например, дозировка составляет от приблизительно 11,5 мг/м² до приблизительно 12,5 мг/м². Альтернативно дозировка составляет от приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м², от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 25,5 мг/м², от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно 31,5 мг/м². В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет приблизительно 12 мг/м², приблизительно 20 мг/м², приблизительно 25 мг/м² или приблизительно 30 мг/м². В других вариантах осуществления дозировка составляет 10 мг/м², 11 мг/м², 12 мг/м², 13 мг/м², 14 мг/м², 15 мг/м², 16 мг/м², 17 мг/м², 18 мг/м², 19 мг/м², 20 мг/м², 21 мг/м², 22 мг/м², 23 мг/м², 24 мг/м², 25 мг/м², 26 мг/м², 27 мг/м², 28 мг/м², 29 мг/м² или 30 мг/м². В этих вариантах осуществления дозировки вводят внутривенно один раз в четыре недели, т.е. в курсе из 28 суток.

[0093] Альтернативно дозировка составляет приблизительно от 10 мг/м² до 33 мг/м². Например, дозировка составляет от приблизительно 11,5 мг/м² до приблизительно 12,5 мг/м². Альтернативно дозировка составляет от приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м², от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 25,5 мг/м², от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно 31,5 мг/м², или от приблизительно 32,5

12,5 мг/м². Альтернативно дозировка составляет от приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м², от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 25,5 мг/м², от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно 31,5 мг/м², от приблизительно 32,5 мг/м² до приблизительно 33,5 мг/м², от приблизительно 35,5 мг/м² до приблизительно 36,5 мг/м², от приблизительно 39,5 мг/м² до приблизительно 41,5 мг/м², от приблизительно 42,5 мг/м² до приблизительно 43,5 мг/м², от приблизительно 43 мг/м² до приблизительно 45 мг/м². В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет приблизительно 12 мг/м², приблизительно 20 мг/м², приблизительно 25 мг/м², приблизительно 30 мг/м², приблизительно 33 мг/м², приблизительно 36 мг/м², приблизительно 40 мг/м², приблизительно 43 мг/м² или приблизительно 45 мг/м². В других вариантах осуществления дозировка составляет 10 мг/м², 11 мг/м², 12 мг/м², 13 мг/м², 14 мг/м², 15 мг/м², 16 мг/м², 17 мг/м², 18 мг/м², 19 мг/м², 20 мг/м², 21 мг/м², 22 мг/м², 23 мг/м², 24 мг/м², 25 мг/м², 26 мг/м², 27 мг/м², 28 мг/м², 29 мг/м², 30 мг/м², 31 мг/м², 32 мг/м², 33 мг/м², 34 мг/м², 35 мг/м², 36 мг/м², 37 мг/м², 38 мг/м², 39 мг/м², 40 мг/м², 41 мг/м², 42 мг/м², 43 мг/м², 44 мг/м² или 45 мг/м². В этих вариантах осуществления дозировки вводят внутривенно один раз в четыре недели, т.е. в курсе из 28 суток.

[0097] Частоту и время введения, и дозировки, можно корректировать периодически в ходе курса введения для поддержания непрерывного и/или длительного эффекта активных веществ в течение желаемого периода времени. Предусматриваемые композиции нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство можно вводить раз в час, раз в сутки, раз в неделю, раз в месяц, раз в год или однократно. Длительность курса введения может быть определена эмпирически и зависит от подвергаемого лечению заболевания, тяжести заболевания, конкретного пациента и других факторов, известных лечащему врачу. Длительность лечения комбинированной терапией, предусматриваемой в рамках настоящего изобретения, может составлять одну неделю, две недели, один месяц, несколько месяцев, один год, несколько лет или более.

[0098] Например, частота введения нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство составляет один раз в сутки, раз в двое суток, два раза в неделю, один раз в неделю, раз в 2 недели, раз в 3 недели или раз в 4 недели. Дозировка может быть разделена на несколько курсов введения в ходе лечения. Например, нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство можно вводить с определенной частотой в течение периода, составляющего приблизительно месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, год или более. Частота введения может быть одной и той же на протяжении курса или может различаться. Например, иллюстративная частота дозирования составляет два раза в неделю в ходе по меньшей мере первой недели курса введения. После первой недели частота может продолжать составлять два раза в неделю, может возрасти до более чем двух раз в неделю, или может быть снижена до не более одного раза в неделю. Специалист в данной области способен определить конкретную частоту дозирования и курс введения на основе

конкретной вводимой дозировки, заболевания или состояния, от которого лечат, тяжести заболевания или состояния, возраста индивидуума и других сходных факторов.

[0099] Если симптомы заболевания сохраняются без перерыва в лечении, лечение может быть продолжено в течение дополнительного периода времени. В ходе лечения можно проводить мониторинг признаков заболевания и/или связанной с лечением токсичности или побочных эффектов.

[00100] Курс введения нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство можно корректировать, добавляя периоды перерыва в лечении для обеспечения периода покоя от воздействия средств. Продолжительность перерывов в лечении может представлять собой заданный период времени или может быть эмпирически определена в зависимости от того, как пациент отвечает, или в зависимости от наблюдаемых побочных эффектов. Например, перерыв в лечении может составлять одну неделю, две недели, три недели, один месяц или более месяцев. Как правило, период перерыва в лечении может составлять одну неделю, две недели, три недели, один месяц или более месяцев. Как правило, период перерыва в лечении является частью курса режима дозирования для пациента.

[00101] Иллюстративным режимом дозирования является курс лечения и курс введения из 21 суток или 28 суток. Предпочтительно, режим дозирования представляет собой курс лечения или курс введения из 28 суток. Нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании, вводят на 1 сутки, после которых следует 20 суток без дозирования, или его вводят на 1 сутки, после которых следует 27 суток без дозирования. Специалист в данной области способен определить точный курс введения и схему дозирования.

[00102] Как отмечалось выше, курс введения может иметь любую желаемую продолжительность. Таким образом, курс введения из 21 суток или курс введения из 28 суток можно повторять в течение любого периода времени. Например, курс введения из 21 суток или курс введения из 28 суток можно повторять в течение 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1,5 года, 2 лет, 2,5 лет, 3 лет или более. Лечащий врач способен подобрать курс введения и режим дозирования, который удовлетворяет потребностям пациента, в зависимости от индивидуальных факторов, зависящих от подвергаемого лечению пациента и заболевания.

Измерение экспрессии NaPi2b

[00103] В различных аспектах изобретение относится к способу идентификации пациента со злокачественной опухолью, восприимчивого к нацеленной на NaPi2b терапии, или мониторинга режима лечения посредством определения статуса экспрессии NaPi2b в образце опухоли, полученном от пациента.

[00104] В некоторых вариантах осуществления диагностические тесты для NaPi2b можно использовать для идентификации индивидуумов для лечения посредством нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-лекарственное средство.

[00105] Образец получают от индивидуума, имеющего злокачественную опухоль. Образец злокачественных клеток вырезают из ткани, удаленной или полученной от индивидуума. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий, замороженный или архивный биоптат.

[00106] В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из свежего не замороженного образца ткани из биоптата. В других вариантах осуществления популяция тестируемых клеток происходит из первичного или метастазирующего очага. В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из свежей или замороженной ткани из биоптата или хирургического образца, или асцитной жидкости, или плевральной жидкости. В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из фиксированной ткани (например, фиксация в формалине или фиксация в формалине и заливка парафином (FFPE)) из биоптата, или хирургического образца, или клеточного блока, происходящего из образца жидкости. Образец ткани может быть замороженным или свежим.

[00107] Необходимый уровень экспрессии NaPi2b может представлять собой уровень, который идентифицирован любыми способами, известными в данной области, и более конкретно способами, описанными в настоящем описании. Например, измерение уровня экспрессии NaPi2b можно проводить путем проведения известного иммунологического анализа, такого как иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ, конкурентный иммуноанализ, сэндвич-анализ с двойным антителом, флуороиммуноанализ, ELISA, вестерн-блоттинг, анализ агглютинации, цитофлуориметрия (например, проточная цитометрия), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), колориметрический анализ или анализ посредством иммуногистохимического окрашивания (ИНС) экспрессии белка с использованием антитела, которое специфически распознает NaPi2b. Особенно желательными при определении статуса экспрессии NaPi2b являются клеточные анализы, например, такие как проточная цитометрия (FC), иммуногистохимия (ИНС), анализ экспрессии РНК или иммунофлуоресценция (IF), поскольку такие форматы анализа являются клинически приемлемыми.

[00108] Для определения экспрессии на клеточной поверхности NaPi2b в образце опухоли до, в ходе и после лечения лекарственным средством можно использовать проточную цитометрию (FC). Например, опухолевые клетки можно анализировать посредством проточной цитометрии в отношении экспрессии NaPi2b, а также в отношении маркеров, идентифицирующих типы злокачественных клеток и т.д., если это желательно. Проточную цитометрию можно проводить в соответствии со стандартными способами. См., например Chow et al., *Cytometry (Communications in Clinical Cytometry)* 46: 72-78 (2001). В кратком изложении и в качестве примера, можно использовать следующий протокол цитометрического анализа: фиксация клеток 2% параформальдегидом в течение 10 минут при 37°C с последующей пермеабиллизацией в 90% метаноле в течение 30 минут на льду. Затем клетки можно окрашивать антителом, специфичным к NaPi2b, промывать и метить флуоресцентно меченым вторичным

антителом. Затем клетки анализируют на проточном цитометре (например, Beckman Coulter FC500) в соответствии с конкретными протоколами используемого устройства. Такой анализ идентифицирует уровень экспрессируемого NaPi2b в опухоли.

[00109] Иммуногистохимическое (ИНС) окрашивание также можно использовать для определения экспрессии NaPi2b в образце опухоли до, в ходе и после лечения лекарственным средством. ИНС можно проводить хорошо известными способами. См., например, ANTIBODIES; A LABORATORY MANUAL, Chapter 10, Harlow & Lane Eds., Cold Spring Harbor Laboratory (1988). В кратком изложении в качестве примера, залитую парафином ткань (например, ткань опухоли из биоптата) подготавливают для иммуногистохимического окрашивания посредством депарафинизации срезов тканей ксилолом, а затем этанолом; гидратации водой, а затем PBS; демаскировки антигена путем нагревания предметного стекла в натрий-цитратном буфере; инкубации срезов в перексиде водорода; блокирования в блокирующем растворе; инкубации предметного стекла в первичном антителе против полипептида и вторичном антителе; и, наконец, детекции с использованием способа ABC с авидином/биотином в соответствии с инструкциями изготовителя.

[00110] Иммунофлуоресцентные (IF) способы анализа также можно использовать для определения экспрессии NaPi2b в образце опухоли до, в ходе и после лечения лекарственным средством. Их можно проводить в соответствии с хорошо известными способами. См., например, J. M. Polak and S. Van Noorden (1997) INTRODUCTION TO IMMUNOCYTOCHEMISTRY, 2nd Ed.; ROYAL MICROSCOPY SOCIETY MICROSCOPY HANDBOOK 37, BioScientific/Springer-Verlag. В кратком изложении и в качестве примера, образцы пациента можно фиксировать в параформальдегиде, а затем в метаноле, блокировать блокирующим раствором, таким как сыворотка лошади, инкубировать с первичным антителом против полипептида, а затем с вторичным антителом, меченным флуоресцентным красителем, таким как Alexa 488, и анализировать с использованием эпифлуоресцентного микроскопа.

[00111] Антитела, используемые в описанных выше способах анализа, могут быть преимущественно конъюгированы с флуоресцентными красителями (например, Alexa488, PE) или другими метками, такими как квантовые точки, для применения в мультипараметрических способах анализа вместе с другими антителами против факторов передачи сигнала (фосфо-AKT, фосфо-Erk 1/2) и/или клеточных маркеров (цитокератин).

[00112] В предпочтительном варианте осуществления экспрессию NaPi2b в образце опухоли определяют иммуногистохимически. В другом варианте осуществления экспрессию NaPi2b в образце опухоли определяют иммуногистохимически (ИНС) с использованием способа, описанного в US 16/136706, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[00113] Альтернативно анализ может включать получение РНК из образца, необязательно для применения в ПЦР (полимеразная цепная реакция) или другом способе анализа. Методология ПЦР необязательно представляет собой, например, ОТ-ПЦР (ПЦР с

обратной транскрипцией) или количественную ПЦР, например, такую как ОТ-ПЦР в реальном времени, РНК-seq и т.п. Альтернативно анализ можно проводить с использованием матрицы, такой как микроматрица, известная в соответствующей области, например, такая как технология нанострун.

[00114] У пациентов определяют наличие ответа на лечение, где мониторинг лечения или обнаружение злокачественной опухоли осуществляют путем детекции и/или измерения уровня NaPi2b в образце.

[00115] Детекцию/измерение уровня экспрессии NaPi2b определяют путем вычисления показателя NaPi2b. Показатель NaPi2b является количественным или полуколичественным. Например, оценку детекции проводят патологически с получением патологической оценки. Предусматривается, что в способах по изобретению можно использовать любые способы оценки, известные в данной области. В частности, можно использовать любые гистологические способы оценки, известные в данной области.

[00116] Способы оценки результатов измерения, полученных посредством анализа с использованием иммуногистохимического окрашивания, включают, например, способ H-показателя. H-показатель определяют с использованием следующей формулы для вычисления (Am J Clin Pathol. 1988; 90 (3): 233-9). H-показатель = ((% при <1+) X 0) + ((% при 1+)X 1) + ((% при 2+) X 2) + ((% при 3+) X3), где интенсивность окрашивания 0 соответствует отсутствию окрашивания; интенсивность окрашивания 1 соответствует слабому окрашиванию; интенсивность окрашивания 2 соответствует умеренному окрашиванию; и интенсивность окрашивания 3 соответствует выраженному окрашиванию.

[00117] При оценке посредством способа с H-показателем используют только части со злокачественными клетками. Для отрицательных или положительных контролей интенсивности окрашивания можно использовать фиксированные формалином залитые парафином клеточные линии или ксенотрансплантаты (линии, уровни экспрессии белка в которых известны заранее). Когда отсутствуют контрольные образцы, проводят одновременную оценку множества образцов для подтверждения общего распределения интенсивности окрашивания образцов, а затем можно устанавливать интенсивность окрашивания.

[00118] В дополнение к способу H-показателя также можно использовать другие способы оценки, известные в данной области, например, такие как способ Allred (Harvey, et al. Journal of Clinical Oncology 17, No. 5 (May 1999) 1474-1474). В каждом способе должны быть установлены пороговые точки. Показатель Allred=показатель процента положительных клеток+показатель интенсивности окрашивания.

[00119] Изобретение также относится к наборам и/или способам для идентификации или иного уточнения, например, стратификации, выборки пациентов, пригодной для терапевтического введения нацеленных на NaPi2b конъюгатов антитело-лекарственное средство, описанных в настоящем описании, посредством идентификации показателя NaPi2b у индивидуума до лечения нацеленным на NaPi2b конъюгатом

антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления тестируемая клеточная популяция происходит из свежей не замороженной ткани из биоптата. В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из первичного или метастатического очага. В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из замороженной ткани из биоптата, или хирургического образца, или асцитной жидкости, или превральной жидкости. В некоторых вариантах осуществления тестируемая популяция клеток происходит из фиксированной ткани (например, фиксация формалином) из биоптата или хирургического образца. Тест ИНС измеряет количество белка рецептора NaPi2b на поверхности клеток в образце ткани злокачественной опухоли.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00120] Если не определено иначе, научные и технические термины, используемые применительно к настоящему изобретению, имеют те же значения, которые обычно подразумевают специалисты в данной области. Кроме того, если иное не требуется контекстом, термины в форме единственного числа включают термины в форме единственного, и термины в форме множественного числа включают термины в форме единственного. Как правило, номенклатура, используемая применительно к и способы культивирования клеток и тканей, молекулярной биологии, и химии белков и олиго- или полинуклеотидов и гибридизации, описанные в настоящем описании, включают те, которые хорошо известны и часто используются в данной области. Стандартные способы используют для рекомбинантных ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культивирования и трансформации тканей (например, электропорация, липофекция). Ферментативные реакции и способы очистки проводят в соответствии с инструкциями изготовителя, или как часто проводят в данной области, или как описано в настоящем описании. Вышеуказанные технологии и методики, как правило, выполняют в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитированы и обсуждаются на протяжении настоящего описания. См., например, Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). Номенклатура, используемая применительно к и лабораторные методики и технологии аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, описанные в настоящем описании, представляют собой те, которые хорошо известны и часто используются в данной области. Стандартные способы используют для химического синтеза, химических анализов, фармацевтического получения, составления, и доставки, и лечения пациентов.

[00121] Как используют в соответствии с настоящим изобретением, подразумевают, что следующие термины, если нет иных указаний, имеют следующие значения:

[00122] Как используют в рамках изобретения, термин "NaPi2b" (также известный как белок натрий-зависимого транспорта фосфатов 2B, SLC34A2, NaPi2b, Npt2, Na(+)-

зависимый котранспортер фосфатов 2В; котранспортер натрия/фосфата 2В; котранспортер Na(+)/Pi 2В; NaPi3b; представитель 2 семейства 4 переносчиков растворенных веществ), когда его используют в настоящем описании, относится к NaPi2b человека (например, номер доступа GenBank № O954363) и включает любые варианты, изоформы и видовые гомологи NaPi2b, которые естественным образом экспрессируются клетками, включая опухолевые клетки, или экспрессируются на клетках, трансфицированных геном NaPi2b. Эти термины являются синонимами и могут использоваться взаимозаменяемо.

[00123] Как используют в рамках изобретения, термин "антитело против NaPi2b" или "анти-NaPi2b антитело" относится к антителу, которое специфически связывается с внеклеточной областью SLC34A2.

[00124] При использовании в контексте двух или более антител термин "конкурирует с" или "перекрестно конкурирует с" указывает на то, что два или более антител конкурируют за связывание с NaPi2b, например, конкурируют за связывание NaPi2b в любом известном в данной области способе анализа. Антитело "блокирует" или "перекрестно блокирует" связывание одного или более других антител с NaPi2b, если антитело конкурирует с одним или более другими антителами на 25% или более, причем 25%-74% соответствуют "частичному блокированию" и 75%-100% соответствуют "полному блокированию", как определяют с использованием любого известного в данной области способа анализа. Для некоторых пар антител конкуренцию или блокирование в любом известном в данной области способе анализа наблюдают, только когда одно антитело нанесено на планшет, а другое используется для конкуренции, а не наоборот. Если не определено иначе или контекст этому не противоречит, термины "конкурирует с", "перекрестно конкурирует с", "блокирует" или "перекрестно блокирует", когда их используют в настоящем описании, также охватывают такие пары антител.

[00125] Как используют в рамках изобретения, термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулинов и иммунологически активным частым молекулам иммуноглобулинов (Ig), т.е. молекулам, которые содержат антигенсвязывающий центр, который специфически связывает (иммунологически реагирует с) антиген. Под "специфически связывающимся", или "иммунологически реагирующим с", или "направленным против" подразумевают, что антитело реагирует с одной или более антигенными детерминантами желаемого антигена и не реагирует с другими полипептидами или связывается со значительно более низкой аффинностью ($K_d > 10^{-6}$). Антитела включают, но не ограничиваются ими, поликлональные, моноклональные и химерные антитела.

[00126] Известно, что основная структурная единица включает тетрамер. Каждый тетрамер состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, причем каждая пара имеет одну "легкую" (приблизительно 25 кДа) и одну "тяжелую" цепь (приблизительно 50-70 кДа). N-концевая часть каждой цепи включает переменную область приблизительно из 100-110 или более аминокислот, в основном ответственную за распознавание антигена. С-концевая часть каждой цепи определяет константную область,

в основном ответственную за эффекторную функцию. Как правило, молекулы антител, полученные от человека, относятся к любому из классов IgG, IgM, IgA, IgE и IgD, которые отличаются друг от друга природой тяжелой цепи, присутствующей в молекуле. Определенные классы также имеют подклассы, такие как IgG₁, IgG₂ и другие. Более того, у человека легкая цепь может представлять собой цепь каппа или цепь лямбда.

[00127] Термин "моноклональные антитело" (mAb) или "композиция моноклональных антител", как используют в рамках изобретения, относится к совокупности молекул антител, которые содержат только один молекулярный тип молекулы антитела, состоящей из уникального продукта гена легкой цепи и уникального продукта гена тяжелой цепи. В частности, определяющие комплементарность области (CDR) моноклонального антитела идентичны во всех молекулах совокупности. mAb содержат антигенсвязывающий центр, способный к иммунному реагированию с конкретным эпитопом антигена, характеризующимся уникальным участком связывания для него.

[00128] Как правило, молекулы антител, полученные от человека, относятся к любому из классов IgG, IgM, IgA, IgE и IgD, которые отличаются друг от друга природой тяжелой цепи, присутствующей в молекуле. Определенные классы также имеют подклассы, такие как IgG₁, IgG₂ и другие. Более того, у человека легкая цепь может представлять собой цепь каппа или цепь лямбда.

[00129] Термин "антигенсвязывающий центр" или "связывающая часть" относится к части молекулы иммуноглобулина, которая участвует в связывании антигена. Антигенсвязывающий центр образован аминокислотными остатками N-концевых переменных ("V") областей тяжелой ("H") и легкой ("L") цепей. Три в высокой степени различающихся участка в V-областях тяжелой и легкой цепей, называемыми "гиперпеременными областями", находятся между более консервативными фланкирующими участками, известными как "каркасные области" или "FR". Таким образом, термин "FR" относится к аминокислотным последовательностям, которые в природе находятся между и рядом с гиперпеременными областями в иммуноглобулинах. В молекуле антитела три гиперпеременных области легкой цепи и три гиперпеременных области тяжелой цепи размещаются относительно друг друга в трехмерном пространстве с образованием антигенсвязывающей поверхности. Антигенсвязывающая поверхность комплементарна трехмерной поверхности связанного антигена, и три гиперпеременных области каждой из тяжелой и легкой цепей называются "определяющими комплементарность областями" или "CDR". Отнесение аминокислот к каждому домену проводится в соответствии с определениями Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 и 1991)), или Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989).

[00130] Как используют в рамках изобретения, термин "эпитоп" включает любую белковую детерминанту, способную специфически связываться с иммуноглобулином или

его фрагментом, или Т-клеточным рецептором. Термин "эпитоп" включает любую белковую детерминанту, способную специфически связываться с иммуноглобулином или Т-клеточным рецептором. Эпитопные детерминанты обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи сахаров, и обычно они имеют определенные трехмерные характеристики, а также определенные зарядовые характеристики. Антитело считают специфически связывающим антиген, когда константа диссоциации составляет ≤ 1 мкМ; например, ≤ 100 нМ, предпочтительно ≤ 10 нМ и более предпочтительно ≤ 1 нМ.

[00131] Термин "полипептид" используют в настоящем описании в качестве общего термина для обозначения нативного белка, фрагментов или аналогов полипептидной последовательности. Таким образом, фрагменты нативных белков и аналоги являются представителями рода полипептидов. Термин "встречающийся в природе", как используют в рамках изобретения в отношении объекта, относится к тому факту, что объект может встречаться в природе. Например, полипептидная или полинуклеотидная последовательность, которая присутствует в организме (включая вирусы), которая может быть выделена из источника в природе и которая не модифицирована преднамеренно человеком в лаборатории или иным образом, является встречающейся в природе.

[00132] Следующие термины используют для описания взаимосвязей последовательностей между двумя или более полинуклеотидными или аминокислотными последовательностями: "эталонная последовательность", "окно сравнения", "идентичность последовательностей", "процент идентичности последовательностей" и "существенная идентичность". "Эталонная последовательность" представляет собой определенную последовательность, используемую в качестве основы для сравнения последовательностей. Эталонная последовательность может быть подчастью более крупной последовательности, например, сегментом полноразмерной кДНК или последовательности гена, приведенной в списке последовательностей, или может содержать полную последовательность кДНК или гена. Как правило, эталонная последовательность имеет длину по меньшей мере 18 нуклеотидов или 6 аминокислот, часто по меньшей мере 24 нуклеотида или 8 аминокислот, и часто по меньшей мере 48 нуклеотидов или 16 аминокислот. Поскольку каждая из двух полинуклеотидных или аминокислотных последовательностей может (1) содержать последовательность (т.е. часть полной полинуклеотидной или аминокислотной последовательности), которая является сходной между двумя молекулами, и (2) дополнительно содержать последовательность, которая отличается между двумя полинуклеотидными или аминокислотными последовательностями, сравнение последовательностей между двумя (или более) молекулами обычно проводят посредством сравнения последовательностей двух молекул на протяжении "окна сравнения" для идентификации и сравнения локальных областей сходства последовательностей последовательность. "Окно сравнения", как используют в рамках изобретения, относится к концептуальным сегменту из по меньшей мере 18

соседних нуклеотидных положений или 6 аминокислот, где полинуклеотидная последовательность или аминокислотная последовательность может быть сравнена с эталонной последовательностью по меньшей мере из 18 последовательно расположенных нуклеотидов или 6 аминокислот и где часть полинуклеотидной последовательности в окне сравнения может содержать вставки, делеции, замены и т.п. (т.е. пропуски), составляющие 20 процентов или менее, по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит вставки или делеции) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Оптимальное выравнивание последовательностей для окна сравнения можно проводить посредством алгоритма локальной гомологии Smith and Waterman Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), посредством алгоритма выравнивания по гомологии Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48:443 (1970), посредством способа поиска сходства Pearson and Lipman Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 (1988), посредством компьютеризованных воплощений этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), пакеты программ Geneworks или MacVector), или посредством изучения, и выбирают наилучшее выравнивание (т.е. приводящее к наиболее высокому проценту гомологии на протяжении окна сравнения), осуществленное различными способами.

[00133] Термин "идентичность последовательностей" означает, что две полинуклеотидных или аминокислотных последовательности являются идентичными (т.е. на основе нуклеотид-нуклеотид или остаток-остаток) на протяжении окна сравнения. Термин "процент идентичности последовательности" относится к вычислению путем сравнения двух оптимально выровненных последовательностей на протяжении окна сравнения, определению количества положений, в которых идентичные основания или остатки нуклеиновых кислот (например, А, Т, С, G, U или I) присутствуют в обеих последовательностях, с получением количества совпадающих положений, деления количества совпавших положений на общее количество положений в окне сравнения (т.е. размер окна), и умножения результата на 100 с получением процента идентичности последовательности. Термины "значительная идентичность", как используют в рамках изобретения, означает характеристику полинуклеотидной или аминокислотной последовательности, где полинуклеотидная или аминокислотная последовательность включает последовательность, которая обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 85 процентов, предпочтительно идентичностью последовательности по меньшей мере 90-95 процентов, чаще идентичностью последовательности по меньшей мере 99 процентов, с эталонной последовательностью на протяжении окна сравнения, составляющего по меньшей мере 18 нуклеотидных (6 аминокислотных) положений, часто на протяжении окна по меньшей мере 24-48 нуклеотидных (8-16 аминокислотных) положений, где процент идентичности последовательностей вычисляют путем сравнения эталонной последовательности с последовательностью, которая может включать делеции или вставки, которые в целом составляют 20 процентов или менее эталонной последовательности на протяжении окна сравнения. Эталонная последовательность может

представлять собой подчасть более крупной последовательности.

[00134] Как используют в рамках изобретения, двадцать общепринятых аминокислот и их сокращенных обозначений соответствуют общепринятому использованию. См. Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub и D.R. Green, Eds., Sinauer Associates, Sunderland7 Mass. (1991)). Стереизомеры (например, D-аминокислоты) двадцати общепринятых аминокислот, неприродные аминокислоты, такие как α -, α -дизамещенные аминокислоты, N-алкиламинокислоты, молочная кислота и другие нетрадиционные аминокислоты также могут быть пригодными компонентами для полипептидов по настоящему изобретению. Примеры нетрадиционных аминокислот включают: 4-гидроксипролин, γ -карбоксиглутамат, ϵ -N, N,N-триметиллизин, ϵ -N-ацетиллизин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксилизин, σ -N-метиларгинин и другие сходные аминокислоты и иминокислоты (например, 4-гидроксипролин). В обозначении полипептида, используемом в настоящем описании, направление влево представляет собой направление к N-концу и направление вправо представляет собой направление к C-концу, в соответствии со стандартным использованием и принятыми правилами.

[00135] Аналогично, если нет иных указаний, левый конец одноцепочечных полинуклеотидных последовательностей представляет собой 5'-конец, направление влево двухцепочечных полинуклеотидных последовательностей обозначают как 5'-направление. Направление от 5' к 3' присоединения к образующимся РНК-транскриптам называют направлением транскрипции, участки последовательности на ДНК-цепи, имеющие такую же последовательность, как и в РНК, и которые находятся с 5'-стороны от 5'-конца РНК-транскрипта, называют "вышележащими последовательностями", участки последовательности на ДНК-цепи, имеющие такую же последовательность, как и в РНК, и которые находятся с 3'-стороны от 3'-конца РНК-транскрипта, называют "нижележащими последовательностями".

[00136] Применительно к полипептидам, термин "значительная идентичность" означает, что две пептидных последовательности, когда они оптимально выровнены, например, посредством программ GAP или BESTFIT с использованием веса пропуска по умолчанию, обладают идентичностью последовательностей по меньшей мере 80 процентов, предпочтительно идентичностью последовательностей по меньшей мере 90 процентов, более предпочтительно идентичностью последовательностей по меньшей мере 95 процентов, и наиболее предпочтительно идентичностью последовательностей по меньшей мере 99 процентов.

[00137] Предпочтительно, положения остатков, которые не являются идентичными, различаются консервативными аминокислотными заменами.

[00138] Консервативные аминокислотные замены относятся к взаимозаменяемости остатков, имеющих сходные боковые цепи. Например, группа аминокислот, имеющих алифатические боковые цепи, представляет собой глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин; группа аминокислот, имеющих алифатические-гидроксильные боковые цепи,

представляет собой серин и треонин; группа аминокислот, имеющих амидсодержащие боковые цепи, представляет собой аспарагин и глутамин; группа аминокислот, имеющих ароматические боковые цепи, представляет собой фенилаланин, тирозин и триптофан; группа аминокислот, имеющих основные боковые цепи, представляет собой лизин, аргинин и гистидин; и группа аминокислот, имеющих содержащие серу боковые цепи, представляет собой цистеин и метионин. Предпочтительные группы консервативных аминокислотных замен представляют собой валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тирозин, лизин-аргинин, аланин валин, глутамин-аспарагин и аспарагин-глутамин.

[00139] Как описано в настоящем описании, предусматривается, что небольшие изменения аминокислотных последовательностей антител или молекул иммуноглобулинов охватываются настоящим описанием при условии, что варьирование аминокислотной последовательности обеспечивает сохранение по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80%, 90%, 95%, и наиболее предпочтительно 99%. В частности, предусматриваются консервативные аминокислотные замены. Консервативные замены представляют собой замены, которые происходят в пределах семейства аминокислот, которые имеют родственные боковые цепи. Генетически кодируемые аминокислоты, как правило, подразделяют на семейства: (1) кислотные аминокислоты представляют собой аспартат, глутамат; (2) основные аминокислоты представляют собой лизин, аргинин, гистидин; (3) неполярные аминокислоты представляют собой аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан, и (4) незаряженные полярные аминокислоты представляют собой глицин, аспарагин, глутамин, цистеин, серин, треонин, тирозин. Гидрофильные аминокислоты включают аргинин, аспарагин, аспартат, глутамин, глутамат, гистидин, лизин, серин и треонин. Гидрофобные аминокислоты включают аланин, цистеин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин, триптофан, тирозин и валин. Другие семейства аминокислот включают (i) серин и треонин, которые составляют семейство алифатических гидроксикаминокислот; (ii) аспарагин и глутамин, которые составляют семейство амидсодержащих аминокислот; (iii) аланин, валин, лейцин и изолейцин, которые составляют семейство алифатических аминокислот; и (iv) фенилаланин, триптофан и тирозин, которые составляют семейство ароматических аминокислот. Например, является обоснованным ожидание, что отдельная замена лейцина на изолейцин или валин, аспартата на глутамат, треонин на серин, или сходная замена аминокислот структурно родственной аминокислотой не будет иметь значительного эффекта на связывание или свойства конечной молекулы, особенно если замена не вовлекает аминокислоту в участке каркасной области. То, приводит ли аминокислотная замена к функциональному пептиду, можно без труда определить путем анализа специфической активности производного полипептида. Способы анализа подробно описаны настоящем описании. Фрагменты или аналоги антител или молекул иммуноглобулинов могут быть без труда получены специалистами в данной области. Предпочтительные N- и C-концы фрагментов или аналогов находятся вблизи границ функциональных доменов.

Структурные и функциональные домены можно идентифицировать посредством сравнения данных о нуклеотидной и/или аминокислотной последовательности с общедоступными или частными базами данных последовательностей. Предпочтительно, компьютеризованные способы сравнения используют для идентификации мотивов последовательностей или спрогнозированных конформационных доменов белков, которые встречаются в других белках с известной структурой и/или функцией. Способы идентификации белковых последовательностей, которые укладываются в известную трехмерную структуру, известны. Bowie et al. *Science* 253:164 (1991). Таким образом, в вышеуказанных примерах продемонстрировано, что специалисты в данной области способны узнать мотивы последовательностей и структурные конформации, которые можно использовать для определения структурных и функциональных доменов в соответствии с изобретением.

[00140] Предпочтительными аминокислотными заменами являются замены, которые: (1) снижают чувствительность к протеолизу, (2) снижают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания для формирования белковых комплексов, (4) изменяют аффинность связывания, и (4) обеспечивают или модифицируют другие физико-химические или функциональные свойства таких аналогов. Аналоги могут включать различные мутации последовательности, отличные от встречающейся в природе пептидной последовательности. Например, можно вносить единичные или множественные аминокислотные замены (предпочтительно консервативные аминокислотные замены) во встречающуюся в природе последовательность (предпочтительно в части полипептида вне домена(ов), образующего межмолекулярные контакты). Консервативная аминокислотная замена не должна существенно изменять структурные характеристики исходной последовательности (например, заменяющая аминокислота не должна иметь тенденцию к разрушению спирали, которая встречается в исходной последовательности, или нарушать другие типы вторичной структуры, которые характеризуют родительскую последовательность). Примеры известных в данной области вторичных и третичных структур полипептидов описаны в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); и Thornton et al. *Nature* 354:105 (1991).

[00141] Пептидные аналоги часто используют в фармацевтической промышленности в качестве непептидных лекарственных средств со свойствами, аналогичными свойствам матричного пептида. Эти типы непептидных соединений называют "пептидными миметиками" или "пептидомиметиками". Fauchere, J. *Adv. Drug Res.* 15:29 (1986), Veber and Freidinger *TINS* p.392 (1985); и Evans et al. *J. Med. Chem.* 30:1229 (1987). Такие соединения часто разрабатывают посредством компьютеризованного молекулярного моделирования. Пептидные миметики, которые являются структурно сходными с терапевтически полезными пептидами, можно использовать для обеспечения эквивалентного терапевтического или профилактического

эффекта. Как правило, пептидомиметики являются структурно сходными с полипептидом-образцом (т.е. полипептидом, который имеет биохимическое свойство или фармакологическую активность), таким как антитело человека, но имеет одну или более пептидных связей, необязательно замещенных связью, выбранной из группы, состоящей из: $--CH_2NH--$, $--CH_2S-$, $--CH_2-CH_2--$, $--CH=CH--$ (цис и транс), $--COCH_2--$, $CH(OH)CH_2--$, и $-CH_2SO-$, способами, хорошо известными в данной области. Систематическую замену одной или более аминокислот консенсусной последовательности D-аминокислотой того же типа (например, D-лизин вместо L-лизина) можно использовать для получения более стабильных пептидов. Кроме того, ограниченные пептиды, содержащие консенсусную последовательность или по существу идентичный вариант консенсусной последовательности, можно получать способами, известными в данной области (Rizo and Gierasch *Ann. Rev. Biochem.* 61:387 (1992)); например, посредством добавления внутренних остатков цистеина, способных образовывать внутримолекулярные дисульфидные мостики, которые циклизуют пептид.

[00142] Термин "средство" используют в настоящем описании для обозначения химического соединения, смеси химических соединений, биологической макромолекулы или экстракта, изготовленных из биологических материалов.

[00143] Как используют в рамках изобретения, термины "метка" или "меченый" относится к включению поддающегося детекции маркера, например, путем включения радиоактивно меченой аминокислоты или присоединения к полипептиду биотинильных частей, которые могут быть обнаружены посредством маркированного авидина (например, стрептавидин, содержащий флуоресцентный маркер или обладающий ферментативной активностью, которые могут быть обнаружены оптическими или калориметрическими способами). В определенных ситуациях метка или маркер также могут быть терапевтическими. Различные способы мечения полипептидов и гликопротеинов известны в данной области и могут использоваться. Примеры меток для полипептидов включают, но не ограничиваются ими, следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например, 3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные метки (например, FITC, родамин, люминофоры на основе комплексов лантанидов), ферментные метки (например, пероксидаза хрена, р-галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза), хемилюминесцентные биотинильные группы, заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, последовательности пары лейциновых молний, участки связывания для вторичных антител, связывающие металлы домены, эпитопные метки). В некоторых вариантах осуществления метки присоединены посредством спейсерных плеч различной длины для уменьшения потенциального пространственного препятствования. Термин "фармацевтическое средство или лекарственное средство", как используют в рамках изобретения, относится к химическому соединению или композиции, способным индуцировать желаемый терапевтический эффект при надлежащем введении пациенту.

[00144] Другие термины химии, описанные в настоящем описании, используют в

соответствии с общепринятым в данной области употреблением, как проиллюстрировано в The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)).

[00145] Как используют в рамках изобретения, "по существу чистый" означает, что данная структура является преобладающей присутствующей структурой (т.е. на молярной основе она более распространена, чем любая другая структура в композиции), и предпочтительно по существу очищенная фракция представляет собой композицию, где данная структура составляет по меньшей мере приблизительно 50 процентов (на молярной основе) всех присутствующих макромолекулярных структур.

[00146] Как правило, по существу чистая композиция содержит приблизительно 80 процентов макромолекулярной структуры из всех молекулярных структур, присутствующих в композиции, более предпочтительно более чем приблизительно 85%, 90%, 95% и 99%. Наиболее предпочтительно, данная структура очищена по существу до гомогенного состояния (примеси не могут обнаруживаться в композиции общепринятыми способами выявления), где композиция по существу состоит из одной макромолекулярной структуры.

[00147] Использование формы единственного числа как в приведенном ниже описании, так и в формуле изобретения, следует считать охватывающим как единственное число, так и множественное число, если в настоящем описании нет иных указаний или контекст явно этому не противоречит. Термины "содержащий", "имеющий", "являющийся" как в случае "являющийся химической формулой", "включающий" и "охватывающий" следует считать открытыми терминами (т.е. означающими "включая, но не ограничиваясь ими"), если нет иных указаний. Например, полимерный каркас определенной формулы включает все мономерные элементы, представленные в формуле, а также может включать дополнительные мономерные единицы, не представленные в формуле. Кроме того, когда "содержащий" или другой открытый термин используют в варианте осуществления, следует понимать, что тот же вариант осуществления может быть заявлен в формуле изобретения в более узком значении с использованием промежуточного термина "по существу состоящий из" или закрытого термина "состоящий из".

[00148] Термин "приблизительно", "примерно" или "приблизительный", когда его используют применительно к числовой величине, означает, что включен набор или диапазон величин. Например, "приблизительно X" включает диапазон величин, которые составляют $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, $\pm 0,2\%$ или $\pm 0,1\%$ от X, где X представляет собой числовую величину. В одном варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону величин, которые составляют на 5% больше или меньше от указанной величины. В другом варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону величин, которые на 2% больше или меньше указанной величины. В другом варианте осуществления термин "приблизительно" относится к диапазону величин, которые на 1% больше или меньше указанной величины.

[00149] Диапазоны величин приводятся только в качестве сокращенного способа индивидуального указания каждой отдельной величины, входящей в этот диапазон, если в настоящем описании нет иных указаний, и каждая отдельная величина включена в описание, как если бы она была конкретно указана в настоящем описании. Диапазон, используемый в настоящем описании, если нет иных указаний, включает два предела диапазона. Например, выражение "x представляет собой целое число между 1 и 6" и "x представляет собой целое число от 1 до 6" в обоих случаях означает "x представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6", т.е. термины "между X и Y" и "диапазон от X до Y", являются включающими X и Y и целые числа между ними.

[00150] Все способы, описанные в настоящем описании, можно выполнять в любом подходящем порядке, если в настоящем описании нет иных указаний или если контекст этому явно не противоречит. Применение любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), описанных в настоящем описании, предназначено только для лучшей иллюстрации изобретения, и их не следует истолковывать как ограничение объема формулы изобретения, если иное явно не указано. Никакую формулировку в описании не следует истолковывать как указывающую на то, что какой-либо не указанный элемент является необходимым для того, что указано.

[00151] "Полимерный носитель или каркас": термин "полимерный носитель или каркас", как используют в рамках изобретения, относится к полимеру или модифицированному полимеру, который является пригодным для ковалентного связывания с или может быть ковалентно связан с одной или более молекулами лекарственного средства через специализированный линкер и/или одной или более PBRM через специализированный линкер.

[00152] "Физиологические условия": выражение "физиологические условия", как используют в рамках изобретения, относится к диапазону химических (например, pH, ионная сила) и биохимических (например, концентрации фермента) условий, которые вероятно будут встречаться во внеклеточных жидкостях живых тканей. Для большинства нормальных тканей физиологические значения pH находятся в диапазоне приблизительно от 7,0 до 7,4. Типичными примерами нормальных физиологических условий являются плазма циркулирующей крови и нормальная интерстициальная жидкость.

[00153] "Лекарственное средство": как используют в рамках изобретения, термин "лекарственное средство" относится к соединению, которое является биологически активным и обеспечивает желаемый физиологический эффект после введения индивидууму, нуждающемуся в этом (например, активный фармацевтический ингредиент).

[00154] "Цитотоксический": как используют в рамках изобретения, термин "цитотоксический" означает токсичный для клеток или определенной клеточной популяции (например, злокачественных клеток). Токсический эффект может приводить к клеточной смерти и/или лизису. В определенных случаях токсический эффект может представлять собой сублетальный деструктивный эффект на клетку, например,

замедление или остановку роста клеток. Для достижения цитотоксического эффекта лекарственное средство или пролекарство может быть выбрано из группы, состоящей из повреждающего ДНК средства, разрушающего микротрубочки средства или цитотоксического белка или полипептида, среди прочих.

[00155] "РНФ" относится к поли(1-гидроксиметилэтилен гидроксиметилформальдегиду).

[00156] Как используют в рамках изобретения, все из терминов "полимерный элемент", "мономерный элемент", "мономер", "мономерный элемент", "элемент" относятся к повторяющемуся структурному элементу в полимере.

[00157] Как используют в рамках изобретения, "молекулярная масса" или "ММ" полимера или полимерного носителя/каркаса или конъюгатов полимеров относится к средневзвешенной молекулярной массе немодифицированного полимера, если нет иных указаний.

[00158] Как используют в рамках изобретения, "режим дозирования" или "режим введения доз" относится к вводимому количеству вещества, например, композиции, содержащей нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство, и частоте введения. Режим дозирования зависит от заболевания или состояния, подвергаемого лечению и, таким образом, может варьироваться.

[00159] Как используют в рамках изобретения, "частота" введения относится к времени между последовательными введениями лекарственного средства. Например, частота может охватывать сутки, недели или месяцы. Например, частота может составлять более чем один раз в неделю, например, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю или каждые сутки. Частота также может составлять один раз в одну, две, три или четыре недели. Конкретная частота зависит от конкретного заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Как правило, частота составляет более одного раза в неделю и, как правило, она составляет два раза в неделю.

[00160] Как используют в рамках изобретения, "курс введения" относится к повторяющейся схеме режима дозирования для введения фермента и/или второго средства, которая повторяется на протяжении последовательных введений. Например, иллюстративный курс введения представляет собой курс из 28 суток с введением два раза в неделю в течение трех недель, а затем прекращение дозирования на одну неделю. Предпочтительный курс введения представляет собой курс из 21 суток с введением один раз в 21 сутки (т.е. 3 недели) или курс из 28 суток с введением один раз в 28 суток (т.е. 4 недели).

[00161] Как используют в рамках изобретения, при указании на дозировку в расчете на мг/кг индивидуума, считается, что средний человека имеет вес приблизительно 70 кг - 75 кг, например 70 кг, и площадь поверхности тела (BSA) 1,73 м².

[00162] Как используют в рамках изобретения, смягчение симптомов конкретного заболевания или нарушения посредством лечения, например, посредством введения фармацевтической композиции или другого терапевтического средства, относится к

любому уменьшению, как постоянному, так и временному, длительному или кратковременному, симптомов или неблагоприятных эффектов состояния, например, такому как уменьшение неблагоприятных эффектов, ассоциированных с или возникающих при введении нацеленного на NaPi2b конъюгата полимер-антитело-лекарственное средство.

[00163] Как используют в рамках изобретения, при указании на дозировку на основе "площади поверхности тела" (BSA; м²), она представляет собой измеренную или вычисленную площадь поверхности тела человека. Для многих клинических целей BSA является лучшим индикатором метаболической массы, чем масса тела, поскольку на нее меньше влияет аномальная жировая масса. Опубликованы различные способы вычисления для получения BSA без прямого измерения. В приведенных ниже формулах BSA приводится в м², W представляет собой массу в кг, и H представляет собой рост в см. Наиболее широко используемой является формула Дюбуа: $BSA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$. Другие способы определения BSA включают, например, формулы Мостеллера, Хейкока, Гехана и Джорджа, Бойда, Фудзимото, Такахиры, Шутера и Аслани или Шлиха.

[00164] Как используют в рамках изобретения, "лечение" или "лечить" описывает управление течением и уход за пациентом для борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением, и он включает введение конъюгата по изобретению или его фармацевтической композиции в комбинации с иммуномодулирующей терапией, например, средством иммуноонкологии, таким как ингибитор иммунной точки контроля, для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения, или для устранения заболевания, состояния или нарушения.

[00165] Как используют в рамках изобретения, "предупреждение" или "профилактика" относится к уменьшению риска развития заболевания или состояния, или сокращению или устранению возникновения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[00166] Термин "эффективное количество" или "достаточное количество", относящийся к активному веществу, относится к количеству, необходимому для индукции желаемого биологического ответа. Как используют в рамках изобретения, "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" относится к уровню или количеству вещества, соединения, материала или композиции, содержащей соединение, которые являются по меньшей мере достаточными для обеспечения поддающегося обнаружению терапевтического эффекта. Эффект может быть выявлен посредством любого способа анализа, известного в данной области. Точное эффективное количество для индивидуума зависит от массы тела индивидуума, размера и здоровья; природы и степени состояния; и терапевтического средства, выбранного для введения.

[00167] "Индивидуум" включает млекопитающее. Млекопитающее может представлять собой, например, любой млекопитающее, например, человека, примата, птицу, мышь, крысу, птицу, собаку, кошку, корову, лошадь, козу, верблюда, овцу или

свинью. Предпочтительно млекопитающим является человек.

[00168] Как используют в рамках изобретения, "форма единичной дозы" или "единичная дозированная форма" относится к физически дискретным единицам, пригодным для человека и животных и упакованным по отдельности, как известно в данной области.

[00169] Как используют в рамках изобретения, единичный дозированный состав относится к составу в единичной дозе.

[00170] Как используют в рамках изобретения, "близость во времени" относится к тому, что введение одного терапевтического средства (например, нацеленный на NaPi2b конъюгат полимер-антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании) происходит в ходе периода времени до или после введения другого терапевтического средства (например, ингибитор иммунной точки контроля, описанный в настоящем описании), так чтобы терапевтический эффект одного терапевтического средства перекрывался с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект одного терапевтического средства полностью перекрывается с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления "близость во времени" означает, что введение одного терапевтического средства происходит в течение некоторого периода времени до или после введения другого терапевтического средства, так чтобы существовал синергический эффект между одним терапевтическим средством и другим терапевтическим средством. "Близость во времени" может варьироваться в зависимости от различных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, пол, массу, генетический фон, медицинское состояние, анамнез заболевания и анамнез лечения индивидуума, которому вводят терапевтические средства; заболевания или состояния, подлежащего лечению или смягчению; терапевтического исхода, которого хотят достигнуть; дозировки, частоты дозирования и длительности дозирования терапевтических средств; фармакокинетики и фармакодинамики терапевтических средств; и пути(ей), посредством которого вводят терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления "близость во времени" означает в пределах 15 минут, в пределах 30 минут, в пределах часа, в пределах двух часов, в пределах четырех часов, в пределах шести часов, в пределах восьми часов, в пределах 12 часов, в пределах 18 часов, в пределах 24 часов, в пределах 36 часов, в пределах 2 суток, в пределах 3 суток, в пределах 4 суток, в пределах 5 суток, в пределах 6 суток, в пределах недели, в пределах 2 недель, в пределах 3 недель, в пределах 4 недель, в пределах 6 недель или в пределах 8 недель. В некоторых вариантах осуществления многократное введение одного терапевтического средства может происходить близко по времени с однократным введением другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления близость во времени может изменяться в ходе курса лечения или в пределах режима дозирования.

[00171] Как используют в рамках изобретения "набор" относится к комбинации компонентов, такой как комбинация композиций, описанных в настоящем описании, и

другого объекта для цели, включающей, но не ограничивающейся ими, восстановление, активацию и инструменты/устройства для доставки, введения, диагностики и оценки биологической активности или свойства. Наборы необязательно включают инструкции по применению.

[00172] Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, имеющие одно и то же атомное число, но различные массовые числа. В качестве общего примера и не ограничиваясь этим, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[00173] Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изомеры соединения, которые относятся к и включают оптические изомеры и таутомерные изомеры, где оптические изомеры включают энантиомеры и диастереомеры, хиральные изомеры и нехиральные изомеры, и оптические изомеры включают выделенные оптические изомеры, а также смеси оптических изомеров, включающие рацемические или нерацемические смеси; где изомер может быть в выделенной форме или в смеси с одним или более другими изомерами.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00174] Все публикации и патентные документы, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок, как если бы было конкретно и индивидуально указано, что каждая такая публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не предполагает допущения, что какой-либо из них является соответствующим уровнем техники, а также оно не предполагает никакого допущения в отношении их содержания или даты. После описания изобретения посредством письменного описания, специалистам в данной области будет понятно, что изобретение может применяться на практике в различных вариантах осуществления, и что вышеуказанное описание и примеры ниже предназначены для целей иллюстрации, а не ограничения формулы изобретения, которая следует далее.

ПРИМЕРЫ

[00175] Следующие примеры являются иллюстративными, и подразумевается, что они не являются ограничивающими, и специалисту в данной области будет хорошо понятно, что можно использовать другие реагенты и способы.

СОКРАЩЕННЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

[00176] Следующие сокращенные обозначения используются в схемах реакции и примерах синтеза, которые приведены ниже. Подразумевается, что этот перечень не является исчерпывающим перечнем сокращенных обозначений, используемых в настоящей заявке, поскольку дополнительные стандартные сокращенные обозначения, которые хорошо понятны специалистам в области органического синтеза, также могут использоваться в схемах синтеза и примерах.

AF-NPA: Ауристин F-гидроксипропиламид

BSA: Площадь поверхности тела
CR: Полный ответ
DCR: Показатель контроля заболевания
DES: Повышение дозы
DLT: Ограничивающая дозу токсичность
EXP: Расширение когорты
ИНС: Иммуногистохимия
В/В: Внутривенный
MTD: Максимальная переносимая доза
NSCLC: Немелкоклеточный рак легкого
ORR: Объективный показатель ответа
PBS: Фосфатно-солевой буфер
PE: Физикальное обследование
PHF: поли(1-гидроксиметилэтиленгидроксилметилформальдегид)
PR: Частичный ответ
RP2D: Рекомендованная доза фазы 2
SD: Стабильное заболевание
SRC: Комитет по рассмотрению вопросов безопасности
SRM: Заседание по рассмотрению вопросов безопасности
TRAE: Связанные с лечением неблагоприятные явления

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[00177] ХМТ-1536 получали, как описано в заявке США № 2017/0266311.

[00178] АF-НРА получали, как описано в патенте США № 8808679(B2)

[00179] CDR идентифицировали по схеме нумерации Kabat.

Пример 1: ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ХМТ-1536

Схема исследования

[00180] Исследование, приведенное в настоящем описании, представляет собой открытое, многоцентровое исследование фазы 1b ХМТ-1536, вводимого в качестве внутривенной инфузии один раз в три или четыре недели. Часть исследования с повышением дозы (DES) определяет максимальную переносимую дозу (MTD) или рекомендованную дозу фазы 2 (RP2D) для ХМТ-1536 у пациентов с рядом типов опухолей, вероятно экспрессирующих NaPi2b, фокусируясь на пациентах с резистентным к платине раком яичника и неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (NSCLC). MTD определяют как наиболее высокую дозу ХМТ-1536, которая не вызывает неприемлемую токсичность, определяемую посредством определяемых протоколом критериев ограничивающей дозу токсичности. RP2D может отличаться от MTD и может учитывать переносимость, фармакокинетические и фармакодинамические показатели, и эффективность ХМТ-1536 на основе RECIST 1.1. После первого курса пациенты могут продолжать получать ХМТ-1536 до прогрессирования заболевания при условии, что лекарственное средство хорошо переносится и пациенты продолжают получать пользу по

мнению исследователя. В сегменте DES испытания использовалась схема ускоренного титрования. Первый курс лечения в течение 3 недель представляет собой период оценки ограничивающей дозу токсичности (DLT). Для первых двух уровней доз минимум 1 пациенту вводят каждый уровень дозы. Если этот пациент испытывает возникшее после начала лечения нежелательное явление степени 2 или выше, к этому уровню дозы добавляют 2 дополнительных пациентов, а затем исследование проходит по схеме 3+3, как описано ниже. Если пациент не испытывает возникшего после начала лечения нежелательного явления степени 2 или выше или DLT в ходе периода оценки DLT и Комитет по рассмотрению вопросов безопасности (SRC) соглашается с тем, что эта доза является объективно хорошо переносимой, начинается включение пациентов для следующего уровня дозы. Начиная с уровня дозы 3, исследование следует стандартной схеме 3+3, причем для каждого уровня дозы изначально включают 3 пациентов. Если ни один из 3 пациентов не испытывает DLT в ходе периода оценки и SRC соглашается, что эта доза является объективно хорошо переносимой, 3 пациентов включают в исследование следующего уровня дозы. Однако, в случае 1 DLT, 3 дополнительных пациентов включают в исследование на том же уровне дозы. Любой уровень дозы с 2 или более DLT считается превышающим MTD и последующих пациентов включают в исследование на более низком уровне(ях) дозы. После первого курса пациенты могут продолжать получать ХМТ-1536 до прогрессирования заболевания, если лекарственное средство хорошо переносится и пациенты продолжают получать пользу по мнению исследователя.

[00181] После завершения DES начинается сегмент EXP исследования в трех группах пациентов. Группа 1 включает пациентов с резистентным к платине раком яичника. Группа 2 включает пациентов с неплоскоклеточным NSCLC. Группа 3 включает пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы, карциномой эндометрия, папиллярным почечноклеточным раком или карциномой слюнных протоков.

[00182] После изменения протокола в августе 2018 года каждый курс представляет собой курс введения дозы из 4 недель (28 суток). Первые два курса лечения из 4 недель (56 суток) представляют собой период оценки ограничивающей дозу токсичности (DLT). После этого изменения вплоть до 10 пациентов включают для оценки $20,0 \text{ мг/м}^2$ в новом режиме дозирования в курсе из 4 недель. Если эта доза одобряется SRC, последующие группы следуют модифицированной схеме 3+3. Три пациента включают изначально и, если возникают проблемы токсичности, SRC рассматривает все имеющиеся отношения данные и может решить добавить больше пациентов, чтобы полностью оценить рассматриваемую дозу и/или снизить дозу. Если доза хорошо переносится и 3 пациента достигают конца курса 2 без DLT, SRC может одобрить эту дозу и разрешить следующую дозу. Период наблюдения для DLT составляет 56 суток от 1 суток до конца курса 2, включая оценку до введения дозы перед введением дозы курса 3. Максимум десять пациентов включают на уровень дозы перед SRM, которое проводится не позднее чем через 5 суток после по меньшей мере того, как шестой пациент, которому вводят дозу на каждом уровне, завершит оценку курса 2 из 28 суток. Данные, доступные для пациентов,

которым проводили дозирование ранее, будут включать в обзор данных для каждого соответствующего SRM по повышению дозы. Любой уровень дозы с 2 или более DLT, возникшими у 6 или менее подвергнутых лечению пациентов, считается превышающим MTD и последующих пациентов включают при более низком уровне(ях) дозы. После второго курса пациенты могут продолжать получать ХМТ-1536 до прогрессирования заболевания, если лекарственное средство хорошо переносится пациенты продолжают получать клиническую пользу по мнению исследователя. После завершения DES начинается сегмент EXP исследования.

[00183] Все неблагоприятные явления оценивают в соответствии с версией Common Terminology Criteria от National Cancer Institute (NCI) (CTCAE v4.03). Период наблюдения для DLT составляет 56 суток между 1 сутками и до конца курса 2, который включает оценку до введения дозы перед введением дозы курса 3. Как правило, неблагоприятные явления степени ≥ 3 представляют собой DLT с модификациями по следующим критериям: гематологическая токсичность с нейтропенией, желудочно-кишечная токсичность, печеночная токсичность и нарушение баланса электролитов. Связанная с ХМТ-1536 токсичность, которая замедляет начало курса 3 более чем на 2 недели, госпитализация для лечения связанной с инфузией реакции, и любая токсичность, которая вынуждает модифицировать вводимую дозу в ходе курса 3, также являются DLT. Взятие крови проводят для определения параметров РК ХМТ-1536 в плазме, высвобождаемого из него продукта ауристатино F-НРА, и отдельных метаболитов. Проводят тестирование в отношении антител против лекарственного средства (ADA) и нейтрализующих антител (nAb). Ответы опухолей оценивает исследователь с использованием Критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)), версии 1.1, в конце курса 2 и каждые 2 курсов после этого.

Посещения для исследования

[00184] Предусматриваются посещения для исследования. Последние сутки текущего курса могут быть теми же, что и начало следующего курса в ходе исследования при условии, что получают результаты оценки безопасности в конце курса и рассматривают их перед началом дозирования в следующем курсе. Исследователь может адаптировать схему посещений, исходя из медицинских потребностей пациента. Потенциальные изменения схемы перед внесением каких-либо изменений обсуждаются с медицинским наблюдателем, если только это не является срочно необходимым. Исследователь оценивает каждого пациента перед началом дозирования ХМТ-1536, как описано в схеме оценки. Полное физикальное обследование (PE) состоит в обследовании головы/ушей/глаз/носа/горла (HEENT), пальпируемых опухолей, нервной и мышечной систем, легочной и сердечно-сосудистой систем, живота и нижних конечностей. Краткое физикальное обследование состоит в обследовании: HEENT, легочной и сердечно-сосудистой систем. Пациентов оценивают в отношении появления или новой и/или ухудшения токсичности при каждом посещении. Все неблагоприятные явления

оценивают в соответствии с версией Common Terminology Criteria от National Cancer Institute (NCI) (CTCAE v4.03).

Количество индивидуумов

[00185] Точное количество пациентов для включения в DES не может быть известно заранее и зависит от того, когда достигается MTD или RP2D. На основе доклинических исследований на животных, является обоснованным ожидать, что дозирование в DES будет проводиться у 21-40 пациентов. В сегменте EXP исследования планируется лечить вплоть до 30 пациентов в каждой из 3 групп заболевших. Учитывая процент пациентов, исключенных из исследования, является обоснованным ожидание, что 90-105 пациентам будут проводить дозирование в EXP.

Пригодность для включения

[00186] Пациентов, которые являются кандидатами для включения в исследование, оценивает в отношении пригодности для включения исследователь, чтобы убедиться, что удовлетворяются критерии включения и исключения, и что пациент является пригодным для участия.

Таблица 1. Критерии включения для DES и EXP

№	Критерии пригодности для включения
1	Женщины и мужчины, возраст ≥ 18 лет.
2	Оценка функционального состояния ECOG 0 или 1.
3	Поддающееся определению заболевания в соответствии с RECIST, версия 1.1.
4	Прекращение всех острых токсических эффектов предшествующей терапии или хирургических процедур до стадии ≤ 1 (за исключением алопеции).
5	Фракция выброса левого желудочка сердца (LVEF) $\geq 50\%$ или нижняя граница нормы учреждения в соответствии со сканированием посредством ЭхоКГ или MUGA.
6	Адекватная функция органов при определении по следующим критериям: абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 клеток/мм ³ , количество тромбоцитов ≥ 100000 клеток/мм ³ , гемоглобин ≥ 9 г/дл, INR, активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT), и протромбиновое время (PT), все в пределах верхней границы нормы (ULN) учреждения, сывороточный креатинин $\leq 1,5$ мг/дл или вычисленный клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин ¹ , общий билирубин \leq ULN, аспартатаминотрансфераза (AST или SGOT) и аланинаминотрансфераза (ALT или SGPT) $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы учреждения (ULN), альбумин $\geq 3,0$ г/дл. ¹ Вычисляют способом Кокрофта и Голта. Клиренс креатинина (мл/мин) = $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} / 72 \times (\text{сывороточный креатинин в мг/дл}) = \text{мл/мин}$ (для женщин результат умножается на 0,85).

7	Подтвержденная доступность (перед сутками 1 курса 1) блоков опухолевой ткани (строго рекомендуется) или препаратов свеженарезанной ткани (см. Lab Manual) для тестирования на NaPi2b и исследовательской оценки. Образцы тканей должны быть предоставлены в течение 45 суток после первой дозы исследуемого лекарственного средства.
8	Для женщин детородного возраста и мужчин с партнерами детородного возраста согласие использовать высокоэффективную форму гормональной контрацепции или две эффективных формы негормональной контрацепции пациентом и/или партнером, и продолжать использовать контрацепцию в течение исследуемого лечения и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого лечения. Пациенты-мужчины, чьи партнеры являются беременными, должны использовать презервативы на протяжении беременности.
9	Способность подписать информированное согласие.

[00187] Профилактическое переливание крови (или компонентов крови) перед первоначальным дозированием не может использоваться, чтобы удовлетворять критериям включения. Переливание крови (или компонентов крови) для контроля возникшей при лечении анемии или других цитопений, допустимо и должно регистрироваться как сопутствующее лечение. Фактор роста профилактики не может использоваться перед введением ХМТ-1536 ни в одном из курсов.

Таблица 2: Специфические для заболевания критерии включения для DES

№	Критерии пригодности для включения
1	Гистологически или цитологически подтвержденные солидные опухоли указанных ниже типов с неизлечимым, локально развернутым или метастазирующим заболеванием после неуспешной стандартной терапии или в случае которых не существует стандартного варианта лечения: резистентный к платине рак яичника (включая эпителиальный рак яичника, такой как высокозлокачественный серозный рак яичника, рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины), неплоскоклеточная NSCLC, папиллярная карцинома щитовидной железы, карцинома эндометрия (за исключением карциносаркомы и стромальных опухолей), папиллярный почечноклеточный рак, карцинома слюнных протоков.

Таблица 3: Специфические для заболеваний критерии для сегмента расширения (EXP)

№	Критерии пригодности для включения
Группа 1: резистентный к платине рак яичника	
1	Гистологический диагноз высокозлокачественного рака серозного яичника,

	эпителиального рака яичника, фаллопиевых труб или первичного рака брюшины за исключением муцинозного подтипа.
2	Резистентность к платине, определяемая как прогрессирование заболевания в пределах 6 месяцев после завершения включающего платину режима химиотерапии.
3	Не более 3 линий предшествующей терапии
Группа 2: неплоскоклеточная NSCLC	
1	Гистологический диагноз неплоскоклеточной аденокарциномы NSCLC
2	Предшествующее лечение посредством режима на основе платины (цисплатин или карбоплатин) и моноклонального антитела против PD-1 или PD-L1 (либо в комбинации, либо последовательно).
3	Пациенты с известными онкогенными мутациями, для которых существуют одобренные способы терапии (например, транслокация ALK, мутация EGFR), должны иметь задокументированную непереносимость или прогрессирование заболевания при одобренных способах терапии при их мутации. Пациентам должно быть проведено предшествующее лечение посредством платины, однако предшествующее лечение моноклональным антителом против PD-1 или PD-L1 не требуется.
4	Отсутствие предшествующего лечения посредством цитотоксического средства или иммунотерапии.
Группа 3: дополнительные показания	
1	Для пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы требуется следующее: (а) прогрессирующее рефрактерное к радиоактивному йоду локорегионарное рецидивирующее или метастазирующее заболевание и (b) резистентность или непереносимость предшествующей терапии ингибитором киназы (например, ленватиниб, сорафениб). Пациент, который считается непригодным для терапии ингибиторами киназа, может быть включен при одобрении медицинским наблюдателем.
2	Для пациентов с карциномой эндометрия требуется следующее: (а) диагноз эпителиальной карциномы эндометрия. Стромальные опухоли и карциносаркома (смешанная злокачественная мюллерева опухоль) исключаются и (b) пациенту должен быть проведен по меньшей мере один предшествующий режим химиотерапии против рака эндометрия посредством карбоплатина/паклитаксела или сходного режима. Пациентам

	должна быть проведена предшествующая гормональная терапия рака эндометрия в соответствующем случае, например, против низкозлокачественной положительной по рецепторам гормонов эндометриоридной аденокарциномы.
3	Для пациентов с папиллярным почечноклеточным раком требуется следующее: (а) задокументированное локальное подтверждение почечноклеточного рака с преимущественно папиллярным паттерном роста и (b) прогрессирование после стандартной системной терапии.
4	Для пациентов с карциномой слюнных протоков требуется следующее: (а) гистологический диагноз карциномы слюнных протоков (другие подтипы рака слюнных желез исключаются) и (b) прогрессирование после стандартной системной терапии или отсутствие доступной эффективной терапии при оценке исследователем.

Таблица 4: Критерии исключения для повышения дозы и расширения

№	Критерии пригодности для включения
Критерии исключения для повышения дозы и экспансии	
1	Большая операция в пределах 28 суток до начала исследуемого лечения; или системная терапия против злокачественной опухоли в пределах менее чем 28 суток или 5-кратного времени полужизни предшествующего терапевтического средства до начала исследуемого лечения (14 суток или 5-кратное время полужизни для низкомолекулярной направленной терапии); или недавняя лучевая терапия с неустранимой токсичностью или в пределах временного окна потенциальной токсичности (рекомендуется консультация с медицинским наблюдателем).
2	Метастазы в головной мозг, которые: не подвергнуты лечению, прогрессируют или требуют какого-либо крупного лечения, например, лучевой терапии всего головного мозга, адъювантной химиотерапии, гамма-ножа, для контроля симптомов метастазов в головной мозг в течение 30 суток перед первым лечением в исследовании, или какой-либо лептоменингеальный метастаз в анамнезе.
3	Текущая известная активная инфекция ВИЧ, вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Кроме того, требуется негативная серология в ходе скрининга в отношении HBV и HCV: а. HBV: Пациенты должны быть негативными в отношении поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и антитела против корового антигена гепатита В (анти-HBc). Пациенты с признаками предшествующей инфекции HBV

	<p>(положительное анти-НВс и отрицательное HBsAg) должны быть негативными по ДНК HBV для того, чтобы быть пригодными для включения.</p> <p>b. HCV: Пациенты должны быть негативными в отношении антител против HCV, или если они являются положительными в отношении антител против HCV, они должны иметь отрицательный тест ПЦР на РНК HCV.</p>
4	Текущее тяжелой неконтролируемое системное заболевание (например, клинически значимое сердечно-сосудистое, легочное или метаболическое заболевание) или случайное заболевание, которое может препятствовать оценке в соответствии с протоколом.
5	Цирроз, фиброз, варикозное расширение вен или другое клинически значимое заболевание печени в анамнезе. Для пациентов с хроническим заболеванием печени в анамнезе, например, жировой инфильтрации печени, может потребоваться фибросканирование. Пациенты с регулярным употреблением алкоголя, составляющим более одного напитка в сутки для женщин или более двух напитков в сутки для мужчин, не являются пригодными для включения, и употребление алкоголя в ходе участия в испытании должно быть не рекомендовано
6	Пациенты не могут получать лекарственные средства, ассоциированные с гепатотоксичностью, одновременно с введением ХМТ-1536 или в течение 21 суток после последней дозы ХМТ-1536. Пациенты могут принимать ацетаминофен/парацетамол в течение ограниченного периода времени, но в общей суточной дозе ≤ 2 г в сутки. Рекомендуется применение NSAID или стероидов для лечения лихорадки.
7	Тяжелое диспноэ в покое вследствие осложнений развернутой злокачественной опухоли или требующее вспомогательной кислородной терапии.
8	Активный на текущий момент пневмонит или интерстициальное заболевание легких
9	Беременные или кормящие женщины
10	Диагноз второй злокачественной опухоли, которая вероятно потребует системного лечения против злокачественной опухоли.
11	Активное заболевание роговицы или конъюнктивы, или заболевание роговицы или конъюнктивы в анамнезе в пределах 12 месяцев перед включением.
12	Применение сильнодействующих ингибиторов СYP450.
Критерии исключения для расширения	

10	Применение сильнодействующих ингибиторов СYP450.
----	--

Применение лекарственных средств, ассоциированных с гепатотоксичностью

[00188] Лекарственные средства, отнесенные FDA к лекарственным средствам, которые наиболее вероятно или возможно вызовут индуцируемое лекарственным средством повреждение печени (DILI), не должны использоваться в ходе участия в испытании. Исключение для применения парацетамола (ацетаминофена) описано для критерия исключения 6. Если лекарственное средство в списке FDA должно использоваться в ходе исследования для обеспечения надлежащего медицинского ухода и для которого не доступна альтернатива, необходимо обсудить это обстоятельство с медицинским наблюдателем.

Критерии прекращения участия пациентов в испытании

[00189] Пациент может отказаться от участия в испытании в любой момент времени.

[00190] Пациентов, которые хотят рано прекратить участие в испытании, попросят продолжить общее медицинское наблюдение вплоть до по меньшей мере 30 суток после дозирования для целей мониторинга безопасности, если это возможно. Вступление в программу по облегчению страданий безнадежно больных отменяет эту просьбу. Будут следовать методикам, описанным для посещения в конце лечения.

[00191] Во всех случаях причина отказа должна быть зарегистрирована в eCRF. Если причина изначально неизвестна, следует проводить наблюдение за пациентом, чтобы установить, не является ли неблагоприятное явление такой причиной. Если да, это явление должно быть зарегистрировано как причина завершения участия в испытании.

Доза и введение

[00192] ХМТ-1536 предоставляется в качестве жидкости от бесцветной до желтой или коричневой в 5-мл округлом флаконе из свинцового стекла с серой пробкой из хлорбутилкаучука с барьерной пленкой, покрытой 20-мм съемным зеленым алюминиевым колпачком. Каждый одноразовый флакон содержит 2,5 мл конъюгата антитело-лекарственное средство ХМТ-1536 в концентрации 10 мг/мл и с рН от 4,0 до 6,0.

[00193] Флаконы должны храниться при -20°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) в надежной морозильной камере с контролируемой температурой. Инвентаризацию и контроль флаконов с ХМТ-1536 осуществляют с использованием стандартных фармацевтических методик учреждения для контроля исследуемых веществ. На присвоенном CRA указаны условия ранения и поддержание этих условий в ходе периодических посещений помещения.

[00194] Каждому индивидуальному флакону с ХМТ-1536 позволяют разморозиться при комнатной температуре в течение 60 мин перед приготовлением дозы для пациента. Размороженные флаконы исследуют перед применением: жидкость должна быть от прозрачной до желтой или коричневой по существу без видимых частиц. Флаконы не должны встряхиваться или помещаться под прямой солнечный свет. После получения дозы для инфузии ее можно оставлять при комнатной температуре в типичных условиях освещения комнаты максимум на 4 часа перед введением.

[00195] XMT-1536 вводят в соответствии с площадью поверхности тела (BSA). Скорректированную по BSA дозу вычисляют в соответствии со стандартной практикой каждого учреждения. Когда это возможно, используют формулу Мостеллера. Начальную дозу вычисляют на основе роста и массы тела, определенных в течение 14 суток до первой дозы (могут быть определены в день введения первой дозы). Коррекцию доз на основе последующих определений массы тела проводят в соответствии со стандартной практикой каждого учреждения. Если стандартной практики не существует, проводят дополнительное измерение массы и BSA подтверждают или изменяют перед дозированием в курсе 2 и каждые два курса после этого.

[00196] Каждую дозу приготавливают в 100 мл инфузионном пакете из PVC с 0,9% NS. Приготовление дозы проводят в соответствии с методиками исследовательского центра. См. Pharmacy Manual для подробных инструкций. Приготовление дозы документируют в каждой записи участия пациента в исследовании и соблюдают все практики учреждения, включая проверку контроля качества.

[00197] Планируемая начальная доза в части исследования с повышением дозы составляет 3 мг/м^2 ADC XMT-1536. Схема повышения дозы представлена в таблице 5 ниже. На август 2018 года DL 5 (30 мг/м^2) был одобрен SRC. Однако, на основе появившихся данных о безопасности, SRC решил расширить период наблюдения DLT до двух курсов из четырех недель (56 суток), изменить критерии включения и исключения и добавить дополнительных пациентов для DL 4 (20 мг/м^2), с намерением восстановить повышение дозы в соответствии с протоколом в случае определения, если эта доза является переносимой. SRC может решить: (1) повысить дозу до следующего планируемого уровня или более высокого уровня дозы, который меньше чем планируемое повышение, на основе данных, демонстрирующих переносимость лекарственного средства. (2) Добавить вплоть до 3 дополнительных пациентов к текущему уровню дозы для дополнительной оценки. (3) Уменьшить до более низкого уровня дозы для дальнейшей оценки; на основе данных о безопасности для пациентов может быть выбран либо ранее предусматриваемый уровень дозы, либо новый более низкий уровень дозы. (4) MTD удовлетворяется и не происходит дальнейшего повышения дозы. По меньшей мере 6 пациентов лечат посредством MTD или RP2D до начала фазы расширения испытания. SRC может решить повысить дозу с меньшим приращением, чем показано в таблице 5, в зависимости от переносимости данного уровня дозы и после изучения всех надлежащих данных пациентов для любого или всех уровней доз.

Таблица 5. Уровни повышения дозы

Повышение дозы	Начало	100%	100%	67%	50%	20%	20%
Уровень дозы (DL)	1	2	3	4 4A	5 5A	6 6A	7A
Первоначальное количество	1	1	3	3	3	3	3

пациентов							
Планируемая доза, мг/м ²	3	6	12	20	30	40 (DL 6) 36 (DL 6A)	43

[00198] Скорректированную по BSA дозу вычисляют в соответствии со стандартной практикой каждого учреждения. Когда это возможно, используют формулу Мостеллера. Начальную дозу вычисляют на основе роста и массы тела, определенных в течение 14 суток до первой дозы, и они могут быть определены в день введения первой дозы. Коррекцию доз на основе последующих определений массы тела проводят в соответствии со стандартной практикой каждого учреждения. Если стандартной практики не существует, проводят дополнительное измерение массы и BSA подтверждают или изменяют перед дозированием в курсе 2 и каждые два курса после этого.

[00199] Общепринятую поддерживающую терапию можно использовать для лечения сопутствующих острых состояний, которые ассоциированы с дозированием, например, реакции гиперчувствительности, рвоты, диареи и лихорадки. Профилактическое лечение инфузионных реакций или гиперчувствительности не рекомендуется перед первой дозой у какого-либо пациента, но оно может проводиться перед второй и/или последующими дозами, если эти реакции возникают после первой дозы. Лечение противорвотными и жаропонижающими средствами может быть показано в течение нескольких суток после инфузии и может использоваться перед первой дозой по показаниям в соответствии с медицинским анамнезом пациента. Коррекция дозы после курса 1 допускается в определенных случаях.

[00200] Первоначальную дозу для каждого пациента вводят в течение 90 мин. Если не происходит связанной с инфузией реакции (IRR), все последующие дозы вводят в течение от 30 до 90 минут в зависимости от мнения исследователя. Лечение IRR должно проводиться в соответствии со стандартами учреждения или руководством исследования.

[00201] После завершения курса 1 пациентов (период оценки DLT) можно проводить коррекцию дозы, если пациент испытывает токсичность, но ему будет полезно дальнейшее лечение ХМТ-1536 по мнению исследователя.

Критерии для продолжения дозирования

[00202] В ходе курса 2 и после этого, исследователь или уполномоченное лицо должны рассмотреть клинические и лабораторные данные конца курса/до дозирования перед продолжением введения исследуемого лекарственного средства. Все ферменты печени должны восстановиться до степени 1 или ниже, или до исходного уровня у пациента перед продолжением. Лабораторные данные, в частности, тесты печени, необходимо сравнивать с исходным уровнем пациента, и отсрочивание дозирования (например, на 1 неделю) необходимо рассматривать для обеспечения более полного восстановления функции печени или для обеспечения устранения других АЕ, например, тошноты, рвоты, анорексии или усталости.

Снижение дозы у пациента

[00203] После завершения курса 1 пациентом можно вносить коррекцию дозы, если пациент испытывает токсичность, но для него будет полезно дальнейшее лечение ХМТ-1536 по мнению исследователя. Лечение сниженной дозой можно начинать, только если наблюдаемая токсичность снижается до степени ≤ 1 или исходного уровня в пределах 21 суток или 28 суток после начала токсичности и по мнению исследователя после обсуждения с медицинским наблюдателем (таблица 6).

[00204] Первое снижение дозы проводят до дозы, которая на одну дозу ниже, чем уровень дозы, при котором наблюдалась токсичность.

[00205] Второе снижение дозы представляет собой снижение на две дозы относительно исходной дозы, при которой наблюдалась токсичность.

[00206] Если необходимо третье снижение дозы, введение пациенту прекращают

Таблица 6. Снижение дозы после завершения курса 1

Снижение дозы	Доза ¹
1-о	На один уровень дозы ниже, чем исходная доза
2-е	На два уровня дозы ниже, чем исходная доза
3-е	Прекращение дозирования пациенту

¹ Сниженная доза не может составлять менее 3 мг/м² (DL 1)

[00207] В курсе 2 или последующих курсах периферическая двигательная или сенсорная невропатия степени ≥ 3 , которая не разрешается до степени ≤ 2 в течение 21 суток после возникновения, требует снижения дозы или прекращения лечения. Как правило, перед внесением какой-либо коррекции в дозу необходимо созвониться с медицинским наблюдателем.

[00208] В ходе курса 2 и после этого исследователь или уполномоченное лицо должны рассмотреть клинические и лабораторные данные конца курса/до дозирования перед продолжением введения исследуемого лекарственного средства. Все ферменты печени должны восстановиться до степени 1 или ниже, или до исходного уровня у пациента перед продолжением. Лабораторные данные, в частности, тесты печени, необходимо сравнивать с исходным уровнем пациента, и отсрочивание дозирования (например, на 1 неделю) необходимо рассматривать для обеспечения более полного восстановления функции печени или для обеспечения устранения других АЕ, например, тошноты, рвоты, анорексии или усталости.

Снижение дозы в DES и EXP вследствие гепатотоксичности

[00209] Пациенты как в DES, так и в EXP, которые имеют уровни трансаминазы или ALP в печени степени ≥ 3 возвращаются в офис, остаются в покое в течение от 48 до 72 часов от первоначальной величины степени ≥ 3 , и подвергаются мониторингу в течение по меньшей мере недели до тех пор, пока их уровни не вернуться до степени ≤ 1 или до исходного уровня этого пациента. Если пациент живет на значительном расстоянии от исследовательского учреждения, так что возвращение является затруднительным, может быть организовано локальное взятие крови с отправкой результатов и локальных

нормальных диапазонов исследователю для мониторинга.

[00210] Пациенты, которые имеют одно повышение уровня трансаминазы или ALP печени до степени ≥ 3 и которым требуется более 72 часов для восстановления до степени ≤ 2 (или исходного уровня), могут продолжить дозирование в следующем курсе, но при следующей более низкой дозе.

[00211] Если у пациента происходит второе повышение уровня трансаминазы или ALP печени до степени ≥ 3 , которое требует более чем 72 часа для восстановления до степени ≤ 2 (или исходного уровня) после одного снижения предшествующей дозы, он или она может продолжать дозирование в следующем курсе, но при следующей более низкой дозе относительно дозы, при которой произошло второе повышение.

[00212] Если пациент имеет третье повышение степени ≥ 3 трансаминазы или ALP печени, которое требует более чем 72 часа для восстановления до степени ≤ 2 (или исходного уровня) после двух предшествующих снижений дозы, он или она прекращает участие в исследовании и подвергается мониторингу в течение по меньшей мере недели до тех пор, пока эти уровни не вернуться до степени ≤ 1 (или исходного уровня).

[00213] Дозу ХМТ-1536 не модифицируют при повышении трансаминазы или ALP печени до степени ≥ 3 , если требуется менее 72 часов для восстановления до степени ≤ 2 (или исходного уровня).

[00214] Любой пациент, у которого произошло повышение трансаминазы или ALP печени степени 4, прекращает участие в исследовании, и ему не проводят снижение дозы. Мониторинг токсичности степени 4 проводят в течение по меньшей мере недели до возвращения до степени ≤ 1 или исходного уровня.

[00215] Независимо от того, удовлетворяется ли пороговое значение для снижения дозы, любое повышение уровня трансаминазы или ALP печени выше степени 1 должно вернуться до степени ≤ 1 или исходного уровня перед следующей дозой исследуемого лекарственного средства.

Длительность лечения

[00216] Лечение продолжается неопределенно долго, если только не произойдет одно из следующих: прогрессирование заболевания, случайное заболевание, которое препятствует дальнейшему проведению лечения, неприемлемые неблагоприятные явления или беременность, не соблюдение пациентом протокола лечения, отказ пациента участвовать в исследовании и/или общие или специфические изменения состояния пациента, которые делают недопустимым дальнейшее лечение пациента по мнению исследователя.

[00217] Однако если происходит прогрессирование заболевания, а исследователь, тем не менее, считает, что продолжение введения ХМТ-1536 возможно будет полезным для пациента, исследователь может продолжить дозирование после обсуждения с медицинским наблюдателем.

Первичные задачи

[00218] Первичной задачей исследования с повышением дозы (DES) является

определение максимальной переносимой дозы (MTD) и рекомендованной дозы фазы 2 (RP2D) ХМТ-1536, вводимой внутривенно один раз в три или четыре недели и оценка безопасности и переносимости ХМТ-1536.

[00219] Первичными задачами расширения исследования является дальнейшая оценка безопасности и переносимости ХМТ-1536, введенного в MTD/RP2D, идентифицированной в DES, оценка предварительной антинеопластической активности ХМТ-1536.

Вторичные задачи

[00220] Вторичной задачей в исследовании с повышением дозы (DES) является оценка предварительной антинеопластической активности ХМТ-1536.

[00221] Вторичными задачами в исследованиях DES и с расширением являются оценка фармакокинетики (PK) ХМТ-1536, его продукта высвобождения и отдельных метаболитов, оценка формирования антител против лекарственного средства ХМТ-1536, и оценка ассоциации экспрессии NaPi2b в опухоли и объективного ответа опухоли на ХМТ-1536.

[00222] Иллюстративными задачами исследований DES и с расширением является ретроспективная оценка ассоциации объективного ответа с экспрессией в опухоли генов, отличных от NaPi2b, или других молекулярных признаков опухоли.

Определение эффективности

[00223] В обоих сегментах оценку в исследовании с использованием изображений компьютерной томографии (СТ) и критериев RECIST версии 1.1 проводят в конце курса 2 и конце каждого четного курса после этого. Пациентов непрерывно оценивают в отношении неблагоприятных явлений, применения сопутствующих лекарственных средств и возникновения инфузионных реакций в каком-либо курсе. Оценивают профили фармакокинетики ХМТ-1536 и отдельные продукты высвобождения/метаболиты, и развитие антител против лекарственного средства. Для определения ответа опухоли используют RECIST версии 1.1. Объективный показатель ответа (ORR - показатель полного ответа [CR] и частичного ответа [PR]) и показатель контроля заболевания (DCR - показатель CR, PR и стабильного заболевания [SD]) определяют для каждой группы. Оценивают длительность ответа, выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS).

[00224] Первичный анализ эффективности проводят с использованием данных как DES, так и EXP. Первичным результатом является ORR в соответствии с радиологическим исследованием исследователем, и он определяется как доля пациентов, которые достигают подтвержденного PR или CR согласно RECIST 1.1. Вторичным конечным результатом является DCR, который определяют как доля пациентов, которые достигают полного ответа, частичного ответа и/или стабильного заболевания любой продолжительности в соответствии с RECIST 1.1. Количество и процент пациентов, достигших ответа или клинической пользы, обобщается и предоставляется точный 95% доверительный интервал (CI).

[00225] Предполагается проведение анализа других конечных результатов эффективности, включающих длительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS), когда это возможно в соответствии со стандартными критериями ответа. Для этой статистики приводится оценка Каплана-Мейера медиан и квартилей с 95% CI.

[00226] Конечные результаты эффективности анализируют с использованием как выборки для анализа эффективности, так и поддающейся оценке выборки для анализа эффективности в группе каждого типа злокачественной опухоли.

Анализ фармакокинетики

[00227] Профиль PK активного ингредиента ХМТ-1536, его продукта высвобождения и отдельных метаболитов определяют для каждого пациента посредством некомпартментного анализа с использованием стандартного программного обеспечения для оценки PK (например, Phoenix WinNonlin). Параметры PK для пациента включают время максимальной наблюдаемой концентрации (t_{max}), максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой концентрации для последней поддающейся измерению концентрации (AUC_{0-last}). Когда идентифицируют терминальную фазу элиминации, определяют дополнительные параметры, такие как время полувыведения, клиренс и объем распределения.

[00228] Способ обработки отсутствующих данных о концентрации и независимых переменных, выпадающих показателей и величин ниже предела количественного определения, а также детали моделирования для взаимосвязи доза-ответ и параметр PK-ответ, указан в плане анализа PK.

Статистический анализ

[00229] План статистического анализа (SAP) разработан и содержит три раздела: анализ данных (1) из DES, (2) из EXP, и (3) и комбинированных данных из DES и EXP. Этот SAP направлен на анализ данных, зарегистрированных в клинической базе данных, а также лабораторных данных и других данных. Каждый раздел утверждается перед завершением занесения в этот раздел и перед блокированием базы данных для конкретного сегмента исследования, т.е. DES или EXP. Определенные таблицы, списки или чертежи (в совокупности называемые TLF) после окончания DES и EXP получают для целей обзора, и они включаются в SAP, но не подготавливается отчет об анализе для этих промежуточных отчетов. Создается один конечный отчет об анализе, и он включается в конечное клиническое испытание. Конечные TLF и отчет о клиническом испытании подготавливаются после блокирования данных обеих фаз. Любые изменения в SAP для некоторого раздела после завершения занесения в этот раздел сообщаются исследователям. Любые отклонения от запланированного анализа описаны в конечном отчете об испытании.

[00230] Клинические данные для исследователей PK переносятся для подкрепления анализа PK. Подготавливается отдельный план анализа, направленный на профиль PK для ХМТ-1536, его продукта высвобождения и метаболитов.

[00231] Данные из DES адекватно обобщаются и рассматриваются в SRC, как минимум, до начала дозирования EXP. Исходя из обзора данных DES можно вносить изменения в протокол и предоставлять их для одобрения перед началом сегмента EXP. Статистический анализ проводится Novella Clinical с использованием SAS версии 9.3 или выше.

[00232] Непрерывные переменные, включая исходные характеристики, обобщаются посредством сообщения количества наблюдений, среднего значения, стандартного отклонения, медианы, минимума и максимума. Категорийные/дискретные переменные обобщаются с использованием таблиц частот, демонстрирующих количество и процент пациентов в пределах категории. Данные о времени до наступления события обобщаются с использованием способа Каплана-Мейера.

[00233] Если нет иных указаний, обобщающая статистика приводится только для наблюдаемых данных. Отсутствующие данные не вводятся. Если исходная величина отсутствует, не вычисляют изменений от исходного уровня. Исходный уровень определяют как последнее доступное наблюдение перед первым введением лекарственного средства в курсе 1, сутки 1. Обработка отсутствующих данных уточняется в SAP вместе со способами, используемыми для сообщения конечных результатов.

Результаты

[00234] На февраль 2019 года, двадцати пациентам проводили дозирование с 6 уровнями доз (от 3 мг/м² до 40 мг/м²) в ходе курса из 21 суток и шестнадцати пациентам с 2 уровнями доз (от 20 мг/м² до 30 мг/м²) в ходе курса из 28 суток. Тринадцать из 20 пациентов завершили период оценки DLT из 21 суток. Шестнадцать из 16 пациентов завершили период оценки из 28 суток. Одна DLT возникла у пациента, которому дозировали 40 мг/м² в ходе курса из 21 суток, отнесенная к исследуемому лекарственному средству, и одна DLT возникла у пациента, которому дозировали 30 мг/м² в ходе курса из 28 суток, отнесенная к исследуемому лекарственному средству. Возникли две SAE, которые были связаны с исследуемым лекарственным средством: застойная сердечная недостаточность при DL 4, 2 мг/м², в курсе из 21 суток, и пирексия при DL 5, 30 мг/м², в ходе курса из 21 суток. Связанные с лечением неблагоприятные явления (TRAE) имели степень 1 или 2; наиболее частыми TRAE на тот момент были анемия, артралгии, усталость, рвота, анорексия, повышение уровня AST, диарея, диспноэ (не связанное или маловероятно связанное), гипоальбуминемия (не связанная или маловероятно связанная), гипоксия (не связанная), головная боль, тошнота, протеинурия и рвота. Десяти пациентам проводили сканирование для повторного установления стадии со стабильным заболеванием (SD) в качестве наилучшего ответа для 9 пациентов.

[00235] На август 2019 года пятьдесят одному пациенту проводили дозирование с 9 уровнями доз (от 3 мг/м² до 40 мг/м² в режиме из 21 суток (n=20) и от 20 мг/м² до 36 мг/м² в режиме из 28 суток (n=31)). Одна DLT возникла у одного пациента, которому проводили дозирование в дозе 30 мг/м² в ходе курса из 28 суток и одна DLT возникла у одного пациента, которому проводили дозирование в дозе 36 мг/м² в ходе курса из 28 суток. Обе

из них были определены как связанные с ХМТ-1536.

[00236] В таблице 7 приводится охарактеризация пациентов, включенных для 6 уровней доз (от 2 до 40 мг/м²) в ходе курса из 21 суток и 2 уровней доз (от 20 до 30 мг/м²) в ходе курса из 28 суток.

Таблица 7

Уровень дозы	Доза (мг/м ²)	Длительность курса (сутки)	Типы опухоли N	Возрастной диапазон, лет	Длительность участия в исследовании Min/Max
1	3	21	N=1, яичника	55	4 курса
2	6	21	N=1, яичника	54	2 курса
3	12	21	N=7, яичника-1, NSCLC - 2, эндометрия 3, папиллярный почки - 1	39-67 Среднее значение=54 Медиана=70	1-4 курса
4	20	21	N=6, яичника-2 NSCLC- 1 Эндометрия - 1 Фаллопиевых труб- 1 Слюнных протоков- 1	58-94 Среднее значение=72 Медиана=70	1-10 курсов
5	30	21	N=4, яичника - 3 NSCLC - 1	63-68 Среднее значение=66 Медиана=66	1-4 курса
6	40	21	N=1, яичника, набор	54	1 курс

Уровень дозы	Доза (мг/м ²)	Длительность курса (сутки)	Типы опухоли N	Возрастной диапазон, лет	Длительность участия в исследовании Min/Max
			завершен		
4A	20	28	N=8, яичника N=1, папиллярный почки	47-74 Среднее значение =62 Медиана =63	1-6 курсов
5A	30	28	N=7	51-76 Среднее значение =68 Медиана =71	2-3 курса

[00237] Протокол был изменен в августе 2018 года. Курс из 21 суток был расширен до 28 суток, и период наблюдения DLT был расширен для включения двух курсов из 28 суток. Это является периодом, после которого Комитет по рассмотрению вопросов безопасности оценивает ответ пациентов на ХМТ-1536 и решает, должно ли происходить повышение дозы. В таблице 8 приводится обобщение пациентов, которым проводили дозирование на февраль 2019 года.

Таблица 8

Уровень дозы (DL)	Режим дозирования	Количество пациентов
DL 1, 3 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	1
DL 2, 6 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	1
DL 3, 12 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	7
DL 4, 20 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	6
DL 5, 30 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	4

DL 6, 40 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT 1 курса	1
DL 4A, 20 мг/м ²	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT 2 курса	9
DL 5A, 30 мг/м ²	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT 2 курса	7

[00238] На фиг.1 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для двадцати пациентов посредством DL6 в курсе из 21суток (n=19) и четырех пациентов, которые проводили дозирование в курсе из 28 суток (n=4). На графике указаны пациенты по уровню дозы и типу опухоли по оси y против времени введения исследуемого лекарственного средства по оси x. Ось x организована по недельным временным интервалам. При более низких дозах большинство пациентов выбыли из испытания вследствие прогрессирующего заболевания, однако начиная с DL4 большинство пациентов имели стабильное заболевание.

[00239] На фиг.2 представлена "водопадная диаграмма", на которой показан наилучший ответ в соответствии с критериями RECIST для пациентов в курсе лечения из 21 суток, которым на тот момент было проведено по меньшей мере одно сканирование. По оси y представлено изменение размера опухоли в процентах. По оси x представлен ответ в зависимости от уровня дозы. Хотя количество пациентов для каждой дозы является небольшим, по-видимому, существует ответ на дозу. Начиная с DL 5 два текущих пациента достигли практически частичной ремиссии (определяемой уменьшение размера опухоли от исходного уровня более чем на или равно на 30%).

[00240] На фиг.3 представлен наилучший общий ответ для 11 пациентов, а также H-показатель и уровни СА-125 для пациентов с раком яичника, которым проводили дозирование в ходе курса из 21 суток.

[00241] На фиг.4 представлен "водопадный график", который демонстрирует наилучший ответ в соответствии с критериями RECIST для пациентов, которым проводили дозирование в курсе из 21 суток и в курсе из 28 суток, и которым на тот момент было проведено по меньшей мере одно сканирование. По оси y представлено изменение размера опухоли в процентах. По оси x представлен ответ по уровню дозы. Хотя количество пациентов при каждом уровне дозы является небольшим, по-видимому, существует ответ на дозу. Начиная на DL 5, два пациента достигли практически частичной ремиссии (определяемая как уменьшение размера опухоли от исходного уровня больше или равно 30%). При DL 4A один пациент достиг частичной ремиссии.

[00242] На фиг.5 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с DL6 в курсе из 21 суток (n=20) и пациентов с DL 4A и DL 5A, которым проводили дозирование в ходе курса из 28 суток (n=16). На графике представлены пациенты по уровню дозы и типу

опухоли по оси y против времени введения лекарственного средства по оси x. Ось x организована по недельным временным интервалам. При более низких дозах большинство пациентов выбыли из испытания вследствие прогрессирующего заболевания, но, начиная с DL4, большинство пациентов имели стабильное заболевание.

[00243] На 10 мая 2019 года тридцати семи пациентам было проведено дозирование среди 6 уровней доз (от 3 мг/м² до 40 мг/м²) в курсе из 21 суток и семнадцати пациентам среди 2 уровней доз (от 20 мг/м² до 30 мг/м²) в курсе из 28 суток. В таблице 9 обобщенно представлены характеристики пациентов. Лечение также хорошо переносилось, и большинство неблагоприятных явлений были степени 1 или 2, и не было описано TRAE степени 4 или 5. Наблюдались низкие уровни токсичности, часто ассоциированные с нацеленные на микротрубочки средствами или ADC, например, такие как нейтропения, офтальмологическая токсичность или периферическая невропатия.

[00244] В таблице 10 обобщенно представлен TRAE у ≥10% пациентов. У тринадцати пациентов (33%) сообщалось о серьезных неблагоприятных явлениях (SAE). Два возможно связанных с лечением SAE представляли собой пирексию степени 2 при DL5 (30 мг/м²) и застойную сердечную недостаточность степени 3 при DL4 (20 мг/м²), семнадцать SAE, не связанных или маловероятно связанных с лечением, возникли у 11 пациентов: обструкция кишечника/тонкой кишки (3), прогрессирование заболевания (2), гипоксия (2), плевральный выпот (2), боль в животе, обусловленная острой кровопотерей, анемия, стафилококковый целлюлит, расстройство мозгового кровообращения, геморрагическая анемия, злокачественный асцит, перикардальный выпот, субдуральная гематома и вагинальное кровоизлияние. Две ограничивающих дозу токсичности были описаны при DL 5A (30 мг/м²) и DL 6 (40 мг/м²). При DL 5A происходило повышение уровня AST степени 3 на 8 сутки 1 курса и возвращалось к степени 2 в течение 7 суток и к степени 1 в течение 13 суток. Повышение уровня AST сопровождалось повышением уровня щелочной фосфатазы степени 1, однако не было описано повышения уровня ALT или билирубина. Что касается DL6, происходило повышение уровня AST степени 3 на 8 сутки 1 курса, и возвращение к степени 1 в течение 21 суток. Повышение уровня AST сопровождалось повышением уровня ALT степени 2, которое возвращалось к степени 1 в течение 8 суток, и повышением уровня щелочной фосфатазы степени 1, но не сообщалось о повышении уровня билирубина.

Таблица 9

Характеристики пациентов (N=37)		
Возраст (лет)	Медиана (диапазон)	64 (39-93)
Пол - N (%)	Женский	32 (86)
	Мужской	5 (14)
Показатель общего состояния	0	11 (30)

по шкале ECOG - N (%)	1	26 (70)
Тип опухоли - N (%)	Яичника, фаллопиевых труб или первичная опухоль брюшины, NSCLC, эндометрия, папиллярная опухоль почки, слюнных протоков	22 (59) 4 (11) 8 (22) 2 (5) 1 (3)
Предшествующие линии терапии против метастазирующего заболевания	Медиана (диапазон)	4 (1-13)
Предшествующие линии терапии, только рак яичника (N=22)	Медиана (диапазон)	5 (1-11)

Таблица 10

Предпочтительный термин	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Итого
Тошнота	12 (32)	2 (5)	0	14 (38)
Усталость	4 (11)	7 (19)	0	11 (30)
Головная боль	5 (14)	5 (14)	0	10 (27)
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (AST)	3 (8)	2 (5)	4 (11)	9 (24)
Снижение аппетита	1 (3)	6 (16)	0	7 (19)
Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	6 (16)	0	0	6 (16)
Рвота	4 (11)	1 (3)	0	5 (14)
Повышение уровня гамма- глутамилтрансферазы (GGT)	3 (8)	1 (3)	0	4 (11)

Предпочтительный термин	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Итого
Миалгия	3 (8)	1 (3)	0	4 (11)
Пирексия	3 (8)	1 (3)	0	4 (10)

[00245] Профиль РК в плазме для анализируемых соединений (общее антитело; конъюгированное лекарственное средство (AF-НРА); свободное лекарственное средство (AF-НРА) и метаболит лекарственного средства ауристин F (AF)) определяли в образцах крови от 30 пациентов (3 мг/м², n=1; 6 мг/м², n=1; 12 мг/м², n=7; 20 мг/м², n=15; 30 мг/м², n=5; 40 мг/м², n=1). Результаты, приведенные к дозе, продемонстрировали, что экспозиция возрастала при повышении дозы и была практически пропорциональна дозе. Характеристики РК согласуются с характеристиками, описанными для других одобренных конъюгатов антитело-лекарственное средство или конъюгатов, в настоящее время находящиеся на этапе клинической разработки. Системная экспозиция свободного лекарственного средства (AF-НРА) или его метаболита (AF) была низкой по сравнению с экспозицией конъюгированного лекарственного средства. Кроме того, не происходило накопления свободного лекарственного средства или его метаболита после введения многократных доз.

[00246] Предметные стекла со срезами или цельные блоки тканей из опухолей пациентов, если они были доступными, предоставлялись для анализа экспрессии посредством ИНС. Иммуногистохимию проводили с использованием автоматизированной платформы TechMate 500 или TechMate 1000 (BioTek Solutions/Ventana medical Systems), где проводили тестирование различных условий демаскирования антигена и первичных титров для разработки более высокопроизводительного протокола. Протокол выбирали на основе окрашивания контрольного материала и окрашивания доклинического материала с известным ответом на лечение посредством ADC. В кратком изложении, для установленного протокола, 4-мкм срезы получали, депарафинизировали и дегидратировали посредством ксилола и серии спиртов. Препараты подвергали демаскировке антигена в стандартной паровой камере с использованием раствора для демаскировки BioGenex AR-10. На платформе TechMate дальнейшую демаскировку проводили с использованием протеазы К (DAKO). После блокирования сывороткой первичное антитело (против NaPi2b/MERS67) применяли в течение 30 минут при комнатной температуре, а затем использовали блокирование эндогенной пероксидазы и детекцию на основе не являющегося биотином полимера (система детекции Polink-2 Plus кролика, GBI) и наконец, кратковременное контрастное окрашивание гематоксилином.

[00247] Окрашивание мембран опухолевых клеток оценивали путем изучения вручную под световым микроскопом с использованием способа с "H-показателем". В качестве части процесса оценки оценивали окрашенные гематоксилином и эозином, а также окрашенные изотипическим контрольным IgG кролика препараты. Для всех оцениваемых типов опухоли использовали один и тот же способ оценки. H-показатель

охватывает интенсивность окрашивания (определяемую по повышению интенсивности от 0 до 3+), а также процент клеток, определенных как положительные, на мембране опухолевых клеток. H-показатель = (% при <1+ X 0) + ((% при 1+)X 1) +((% при 2+) X 2) + ((%3+) X 3). Гипоцеллюлярные образцы или образцы, где первичная опухоль не представлена в предоставленном образце.

[00248] На фиг.6 представлена экспрессия белка NaPi2b в злокачественных опухолях 34 пациентов (например, яичника, NSCLC, эндометрия, папиллярная опухоль почки и слюнных протоков), где типы опухолей фаллопиевых труб и первичных опухолей брюшины скомбинированы с типами опухолей яичника. По оси y представлен H-показатель в диапазоне 0-300 для количества положительных опухолевых клеток и интенсивности окрашивания в анализе ИHC на NaPi2b. Поддающуюся детекции экспрессию белка NaPi2b наблюдали во всех образцах аденокарциномы яичника и легкого.

[00249] На фиг.7 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с DL6 в ходе курса из 21 суток (n=20) и пациентов с DL 4A и DL 5A, которым проводили дозирование в ходе курса из 28 суток (n=17). На графике указаны пациенты в зависимости от уровня дозы и типа опухоли по оси y против времени введения исследуемого лекарственного средства по оси x. Ось x организована по недельным временным интервалам. При более низких дозах большинство пациентов выбыли из испытания вследствие прогрессирующего заболевания, но начиная с DL4, большинство пациентов имели стабильное заболевание.

[00250] В таблице 11 обобщенно представлена причина прекращения участия в испытания по уровням дозы. В таблице 12 приводится исход для выборки, которая может быть оценена. На основе объективных ответов и длительности лечения клиническую активность наблюдали в дозах 20 мг/м² или выше.

Таблица 11

	DL1 3 мг/м² n=1	DL2 6 мг/м² n=1	DL3 12 мг/м² n=7	DL4 и 4A 20 мг/м² n=13	DL5 и 5A 30 мг/м² n=11	DL6 40 мг/м² n=1	Итого N=34^b
Прогрессирующее заболевание согласно RECIST	1	1	3	7	6		18 (53%)
Клиническое прогрессирование ^a			4	2	3		9 (26%)

Выбор пациента				2	1	1	4 (12%)
Выбор врача				2	1		3 (9%)

^a Смерть у 3 из 10 пациенты, ни одна не связана с ХМТ-1536

^b 3 пациенты продолжают

Таблица 12

Исход	Все случаи рака яичника (OC)	Все случаи NSCLC	OC ≥ 20 мг/м ²	NSCLC ≥ 20 мг/м ²	OC+NSC LC ≥ 20 мг/м ²	OC ≥ 30 мг/м ²
N	19	3	16	2	18	7
PR*	3 (16%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	3 (17%)	2 (28%)
SD*	8 (42%)	2 (67%)	6 (38%)	2 (100%)	8 (44%)	3 (43%)
DCR (PR+SD)	11 (58%)	2 (67%)	9 (57%)	2 (100%)	11 (61%)	5 (71%)
Длительность лечения >16 недель	8 (42%)	1 (33%)	9 (57%)	1 (50%)	10 (56%)	3 (43%)
PD*	8 (42%)	1 (33%)	7 (43%)	0 (0%)	7 (39%)	2 (28%)

*При измерении посредством RECIST, версия 1.1

[00251] Женщину в возрасте 70 лет с резистентным к платине высокозлокачественным серозным раком яичника и 11 предшествующими линиями терапии лечили посредством DL4A (20 мг/м²). Очаги-мишени околопеченочных и среднеабдоминальных метастазов размером 52 и 42 мм, соответственно, уменьшились на 40% в диаметре в конце курса 2 (4-недельные курсы) и на 75% в конце курса 3. Объективный ответ наблюдался при дозах 20 мг/м² и выше. У пациентов с раком яичника и аденокарциномой легкого, которых лечили посредством ≥ 20 мг/м² (N=18), наблюдали 3 (17%) PR и 8 (44%) SD (ORR 17%, SD 44%, DCR 61%), с длительностью лечения >16 недель у 9 пациентов (50%) в дозах 20 мг/м² и выше (n=18).

[00252] В таблице 13 приведена охарактеризация пациентов, включенных в исследование с 7 уровнями доз (от 2 до 40 мг/м²) в ходе курса из 21 суток и с 3 уровнями

доз (от 20 до 36 мг/м²) в ходе курса из 28 суток на август 2019 года.

Таблица 13

Уровень дозы	Доза (мг/м ²)	Длительность курса (сутки)	Типы опухоли N	Возрастной диапазон, лет	Длительность исследования Min/Max
1	3	21	N=1, яичника	55	4 курса
2	6	21	N=1, яичника	54	2 курса
3	12	21	N=7, яичника - 1, NSCLC- 2, эндометрия - 3 Папиллярная опухоль почки - 1	39-67 Среднее значение=5 4 Медиана=7 0	1-4 курса
4	20	21	N=6, яичника-2 NSCLC- 1 эндометрия - 1 фаллопиевых труб - 1 слюнных протоков - 1	58-94 Среднее значение=7 2, медиана=70	1-10 курсов
5	30	21	N=4, яичника - 3 NSCLC - 1	63-68 Среднее значение=6 6 Медина=66	1-4 курса

Уровень дозы	Доза (мг/м ²)	Длительность курса (сутки)	Типы опухоли N	Возрастной диапазон, лет	Длительность исследования Min/Max
6	40	21	N=1 Яичника, включение завершено	54	1 курс
4A	20	28	N=8 яичника N=1 Папиллярная опухоль почки	47-74 Среднее значение =62 Медиана =63	1-12 курсов
5A	30	28	N=8 Яичника - 4 Эндометрия - 4	51-76 Среднее значение =68 Медиана =71	2-6 курсов
5A, дополнительны й	30	28	N=7, Яичника - 6 NSCLC - 1	51-85 Среднее значение =68 Медиана =71	2 курса
6A		28	N=7 Яичника - 5 NSCLC - 2	47-63 Среднее значение =54 Медиана =56	2 курса

[00253] Протокол был изменен в июле 2019 года. Были добавлены критерии

пригодности для включения для пациентов с раком яичника и пациентов с немелкоклеточным раком легкого. В таблице 14 представлено обобщение для пациентов, которым проводили дозирование на август 2019 года.

Таблица 14

Уровень дозы (DL)	Режим дозирования	Количество пациентов
DL 1, 3 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	1
DL 2, 6 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	1
DL 3, 12 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	7
DL 4, 20 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	6
DL 5, 30 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	4
DL 6, 40 мг/м ²	Курс из 21 суток, период наблюдения DLT в ходе 1 курса	1
DL 4A, 20 мг/м ²	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT в ходе 2 курсов	9
DL 5A, 30 мг/м ²	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT в ходе 2 курсов	8
DL 5A, 30 мг/м ² Дополнительный	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT в ходе 2 курсов	7
DL 6A, 36 мг/м ²	Курс из 28 суток, период наблюдения DLT в ходе 2 курсов	7

На фиг.8 представлен график "дорожек бассейна", на котором обобщенно представлены детали для периода времени в ходе испытания для пациентов с 7 уровнями доз (2-40 мг/м²) в ходе курса из 21 суток и 3 уровней доз (20-36 мг/м²) в ходе курса из 28 суток. На графике указаны пациенты в зависимости от уровня дозы и типа опухоли по оси у против времени введения исследуемого лекарственного средства по оси х. Ось х организована по недельным временным интервалам. При более низких дозах большинство пациентов выбыли из испытания вследствие прогрессирующего заболевания, но начиная с DL4, большинство пациентов имели стабильное заболевание. Максимальная длительность исследования для пациента в испытании составляет 50 недель.

Заключения

[00254] ХМТ-1536 хорошо переносился вплоть до уровня дозы 30 мг/м², или 36 мг/м², или 43 мг/м² с ранними признаками противоопухолевой активности. Не было идентифицировано ни MTD, ни RP2D. Повышение дозы продолжают у пациентов с NaPi2b-экспрессирующим раком яичника, NSCLC, папиллярным раком щитовидной железы, раком эндометрия, папиллярным почечно-клеточным раком и раком слюнных протоков.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

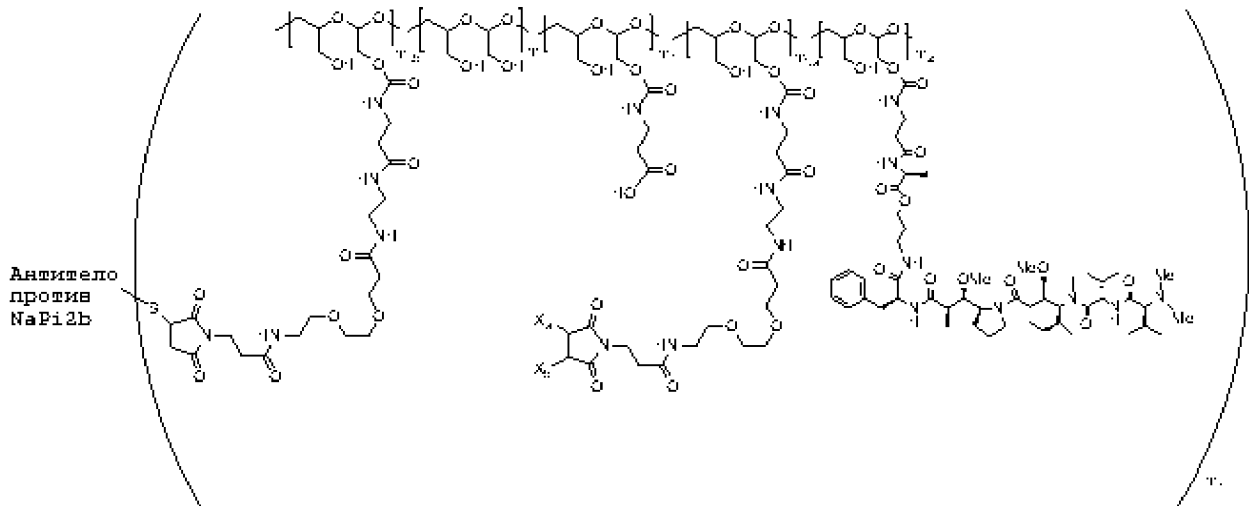
[00255] Хотя изобретение описано с помощью его подробного описания, вышеуказанное описание предназначено для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулой изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения экспрессирующей NaPi2b опухоли у индивидуума, нуждающегося в этом, причем способ включает введение индивидууму нацеленного на NaPi2b конъюгата антитело-полимер-лекарственное средство посредством инфузии в дозе приблизительно от 10 мг/м^2 до 43 мг/м^2 в первый день лечения и каждые четыре недели после этого,

где конъюгат включает антитело против NaPi2b, содержащее: CDRH1, содержащую аминокислотную последовательность GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5); CDRH2, содержащую аминокислотную последовательность AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6); CDRH3, содержащую аминокислотную последовательность GETARATFAY (SEQ ID NO: 7); CDRL1, содержащую аминокислотную последовательность SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8); CDRL2, содержащую аминокислотную последовательность YTSSLYS (SEQ ID NO: 9); и CDRL3, содержащую аминокислотную последовательность QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10); и

конъюгат полимер-лекарственное средство формулы A:



где:

полимер содержит поли(1-гидроксиметилэтиленгидроксиметилформальдегид) (PHF), имеющий молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 5 кДа до приблизительно 10 кДа;

m представляет собой целое число от 20 до 75,

m_1 представляет собой целое число от приблизительно 5 до приблизительно 35,

m_2 представляет собой целое число от приблизительно 3 до приблизительно 10,

m_{3a} представляет собой целое число от 0 до приблизительно 4,

m_{3b} представляет собой целое число от 1 до приблизительно 5,

сумма m , m_1 , m_2 , m_{3a} и m_{3b} находится в диапазоне от приблизительно 40 до приблизительно 75, и

m_5 представляет собой целое число от приблизительно 2 до приблизительно 5.

2. Способ по п.1, где антитело против NaPi2b содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

3. Способ по п.1, где антитело против NaPi2b содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

4. Способ по п.1-3, где доза составляет от приблизительно 11,5 мг/м² до приблизительно 12,5 мг/м².

5. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет приблизительно 12 мг/м².

6. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет приблизительно 19,5 мг/м² до приблизительно 20,5 мг/м².

7. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 20 мг/м².

8. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет от приблизительно 24,5 мг/м² до приблизительно 26,5 мг/м².

9. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 25 мг/м².

10. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет от приблизительно 29,5 мг/м² до приблизительно 31,5 мг/м².

11. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 30 мг/м².

12. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет приблизительно 32,5 мг/м² до приблизительно 33,5 мг/м².

13. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 33 мг/м².

14. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет от приблизительно 35,5 мг/м² до приблизительно 36,5 мг/м².

15. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 36 мг/м².

16. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет от приблизительно 42,5 мг/м² до приблизительно 43,5 мг/м².

17. Способ по п.1-3, где доза составляет приблизительно 43 мг/м².

18. Способ по любому из пп.1-3, где доза составляет приблизительно 10 мг/м², 15 мг/м², 20 мг/м², 25 мг/м², 30 мг/м², 33 мг/м², 36 мг/м², 43 мг/м² или 45 мг/м².

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где индивидуумом является человек.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где опухоль выбрана из группы, состоящей из рака яичника, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), папиллярного рака щитовидной железы, рака эндометрия, папиллярного почечно-клеточного рака, холангиокарциномы, рака слюнных протоков, светлоклеточного рака почки, рака молочной железы, рака почки или рака шейки матки.

21. Способ по п.20, где рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника, рак фаллопиевых труб или первичный рак брюшины.

22. Способ по п.21, где эпителиальный рак яичника субтипирован как высокозлокачественный серозный рак яичника, низкокзлокачественный рак яичника или светлоклеточный рак яичника.

23. Способ по пп.16-22, где рак яичника является резистентным к платине и индивидууму проводили не более 3 линий предшествующей терапии.

24. Способ по пп.16-23, где индивидуум имеет рак яичника и ему проводили не более 3 линий предшествующей терапии.

25. Способ по п.20, где злокачественная опухоль NSCLC является неплоскоклеточной.

26. Способ по п.20, где злокачественная опухоль NSCLC субтипирована как аденокарцинома.

27. Способ по п.25 или 26, где индивидуум имеет NSCLC и ему ранее проводили лечение посредством режима на основе платины и моноклонального антитела против PD-1 или PD-L1.

28. Способ по п.27, где режим на основе платины и введение моноклонального антитела против PD-1 или PD-L1 проводят в комбинации.

29. Способ по п.27, где режим на основе платины и введение моноклонального антитела против PD-1 или PD-L1 проводят последовательно.

30. Способ по п.27-29, где режим на основе платины представляет собой режим цисплатина или карбоплатина.

31. Способ по п.27-30, где индивидууму не проводят лечение цитотоксическим средством или не проводят иммунотерапии.

32. Способ по п.27-31, где индивидуум имеет задокументированную непереносимость или прогрессирование заболевания с известными онкогенными мутациями, для которых существуют одобренные способы терапии.

33. Способ по п.20, где папиллярный рак щитовидной железы представляет собой прогрессирующее, рефрактерное к радиоактивному йоду, локорегионарное рецидивирующее или метастазирующее заболевание.

34. Способ по п.33, где индивидуум имеет папиллярный рак щитовидной железы и является резистентным к или имеет непереносимость терапии ингибитором киназы.

35. Способ по п.20, где рак эндометрия представляет собой эпителиальный рак эндометрия.

36. Способ по п.20 или 35, где рак эндометрия не является стромальной опухолью или карциносаркомой.

37. Способ по п.20, 35 или 36, где индивидуум имеет рак эндометрия и ему проводили предшествующее лечение карбоплатином/паклитакселом или сходным режимом.

38. Способ по п.20, 35 или 36, где индивидуум имеет рак эндометрия и ему проводили предшествующее лечение против низкоккачественной положительной по рецепторам гормонов эндометриоидной аденокарциномы.

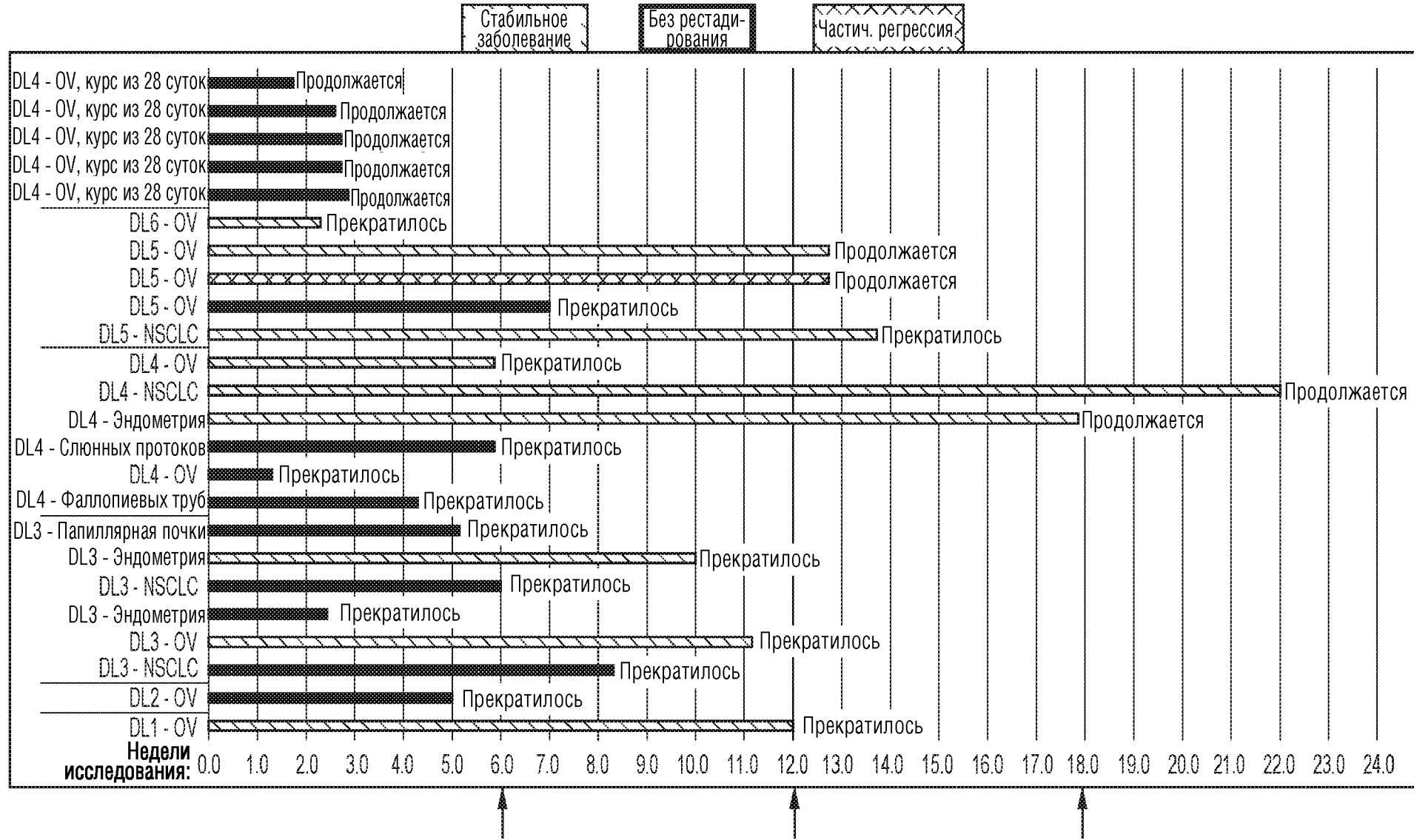
39. Способ по п.20, где папиллярный почечно-клеточный рак имеет преимущественно папиллярный паттерн роста.

40. Способ по п.20, где злокачественная опухоль имеет гистологический диагноз

рака слюнных протоков, который прогрессировал после стандартной системной терапии.

По доверенности

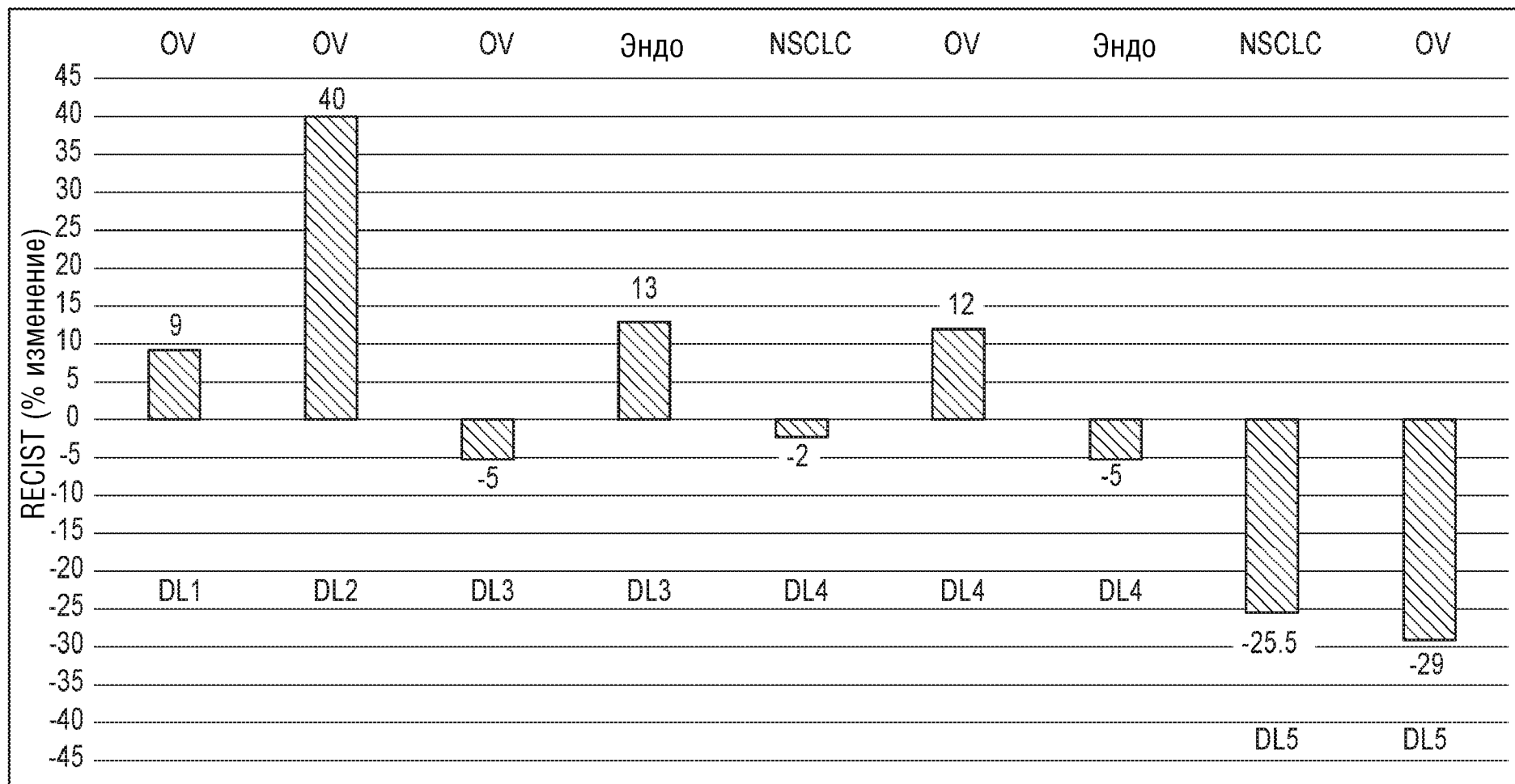
ФИГ.1



1/8

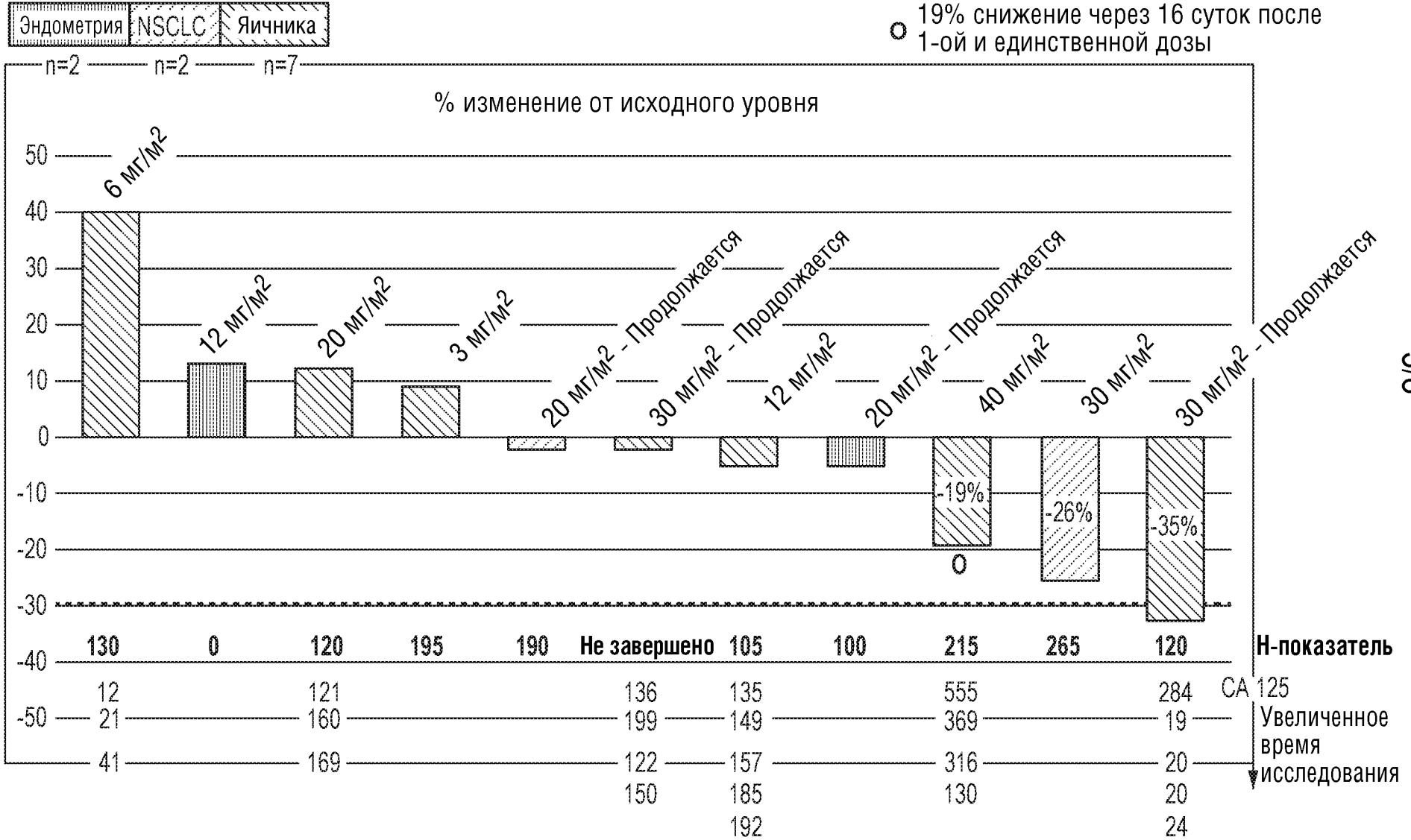
567287

ФИГ.2



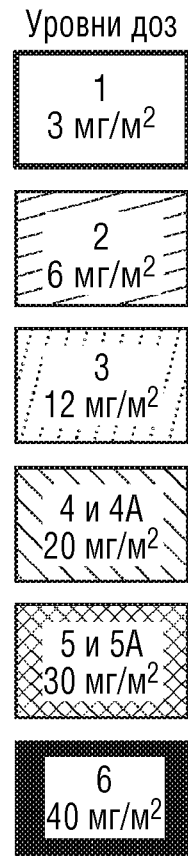
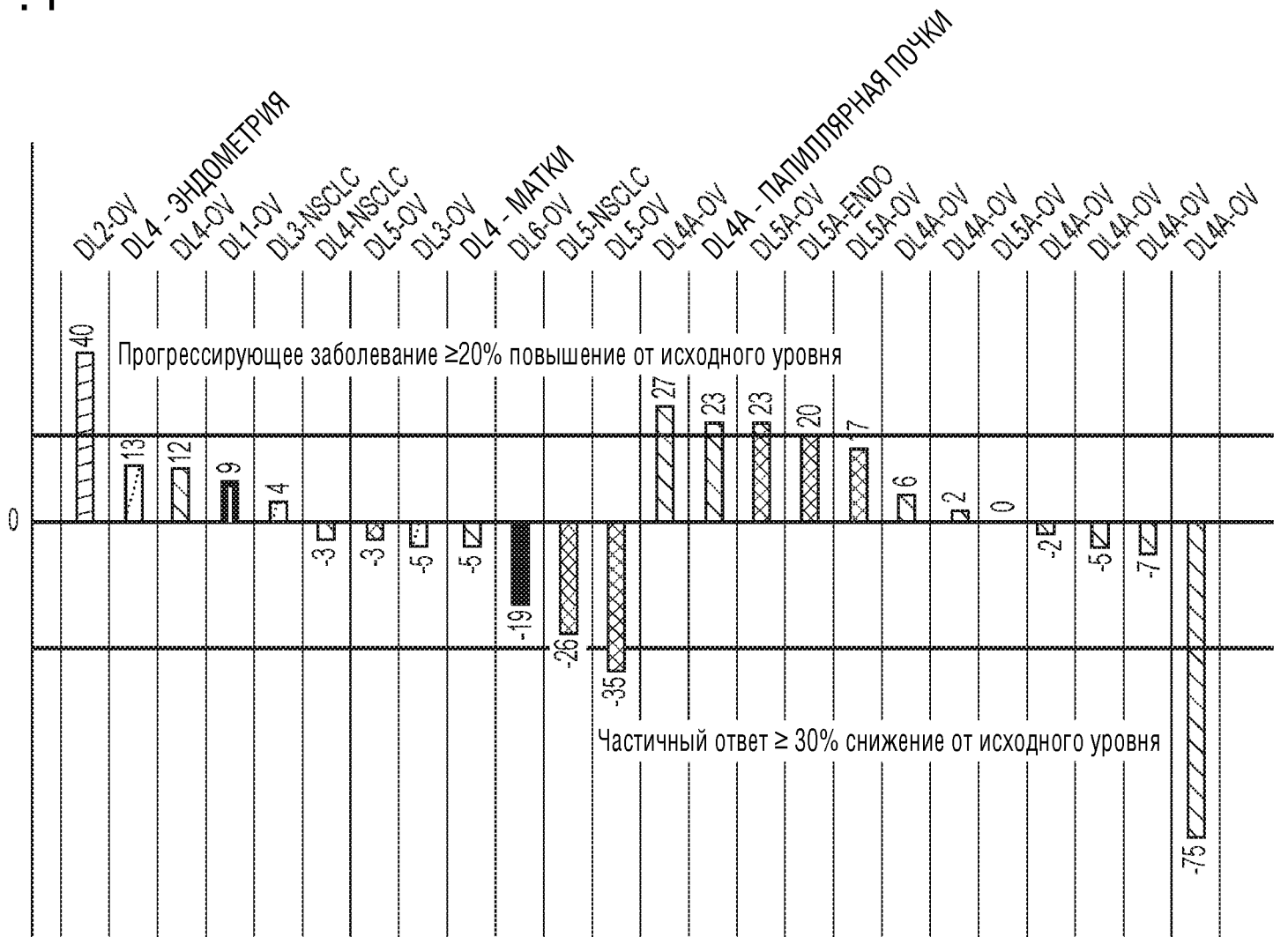
Эндо = Эндометрия; NSCLC = Немелкоклеточный рак легкого; OV = Яичника

ФИГ.3

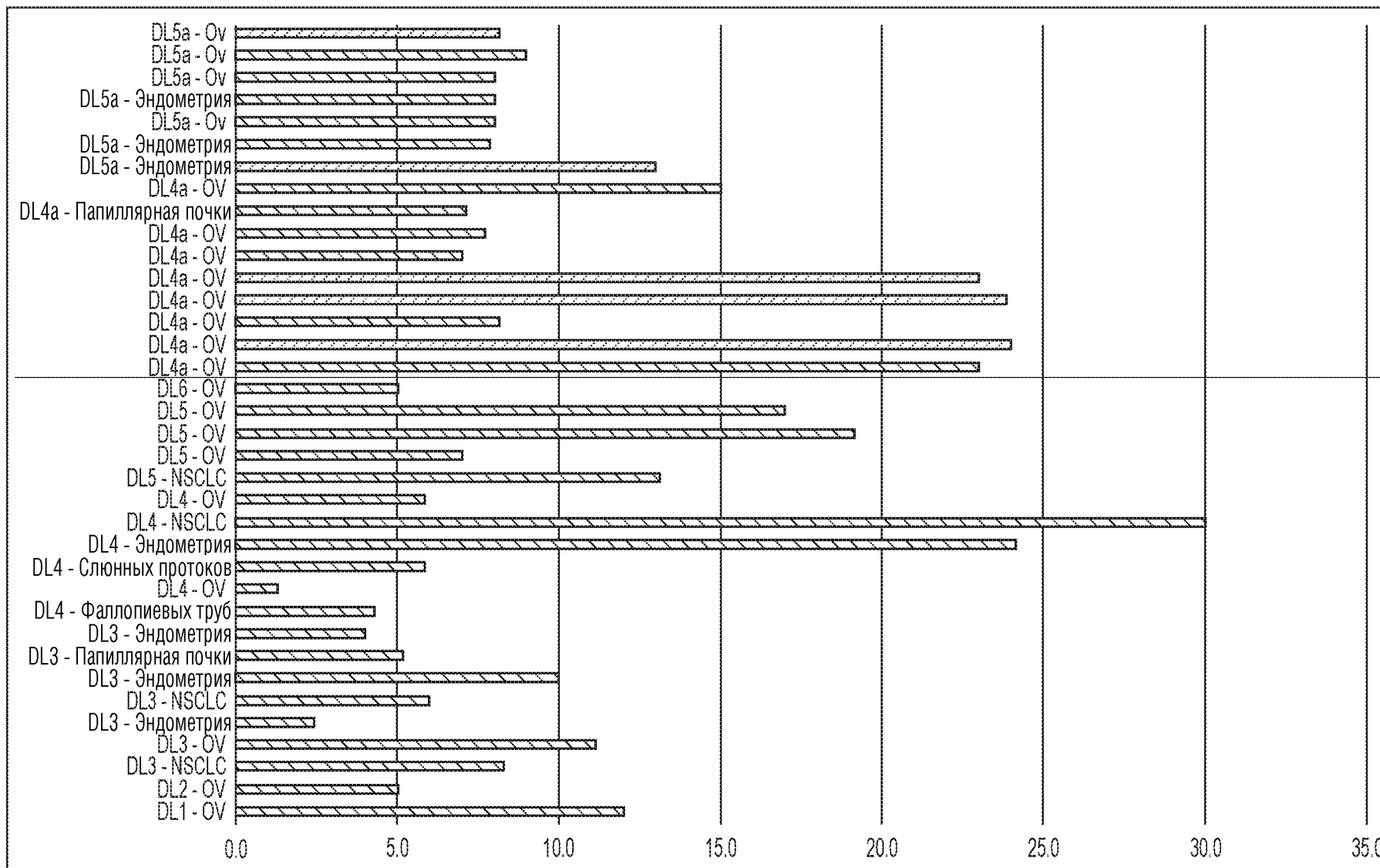


ФИГ.4

Показатели опухоли RECIST, изменение от исходного уровня



ФИГ.5

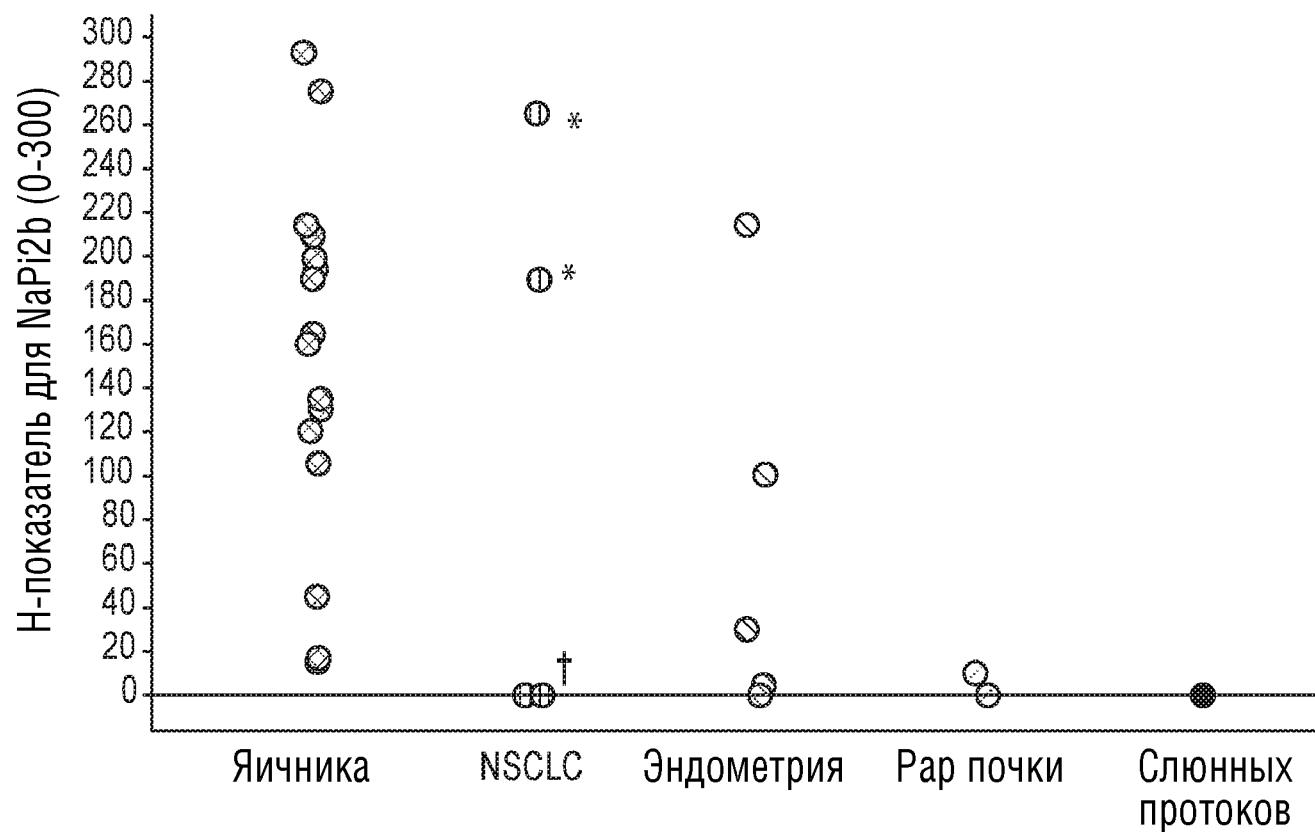


Недели исследования

Продолжается

Завершено

ФИГ.6



* Подтвержденная аденокарцинома легкого

† Один случай низкодифференцированного новообразования и один случай с комплексной гистологией

Рар = папиллярная

ФИГ.7

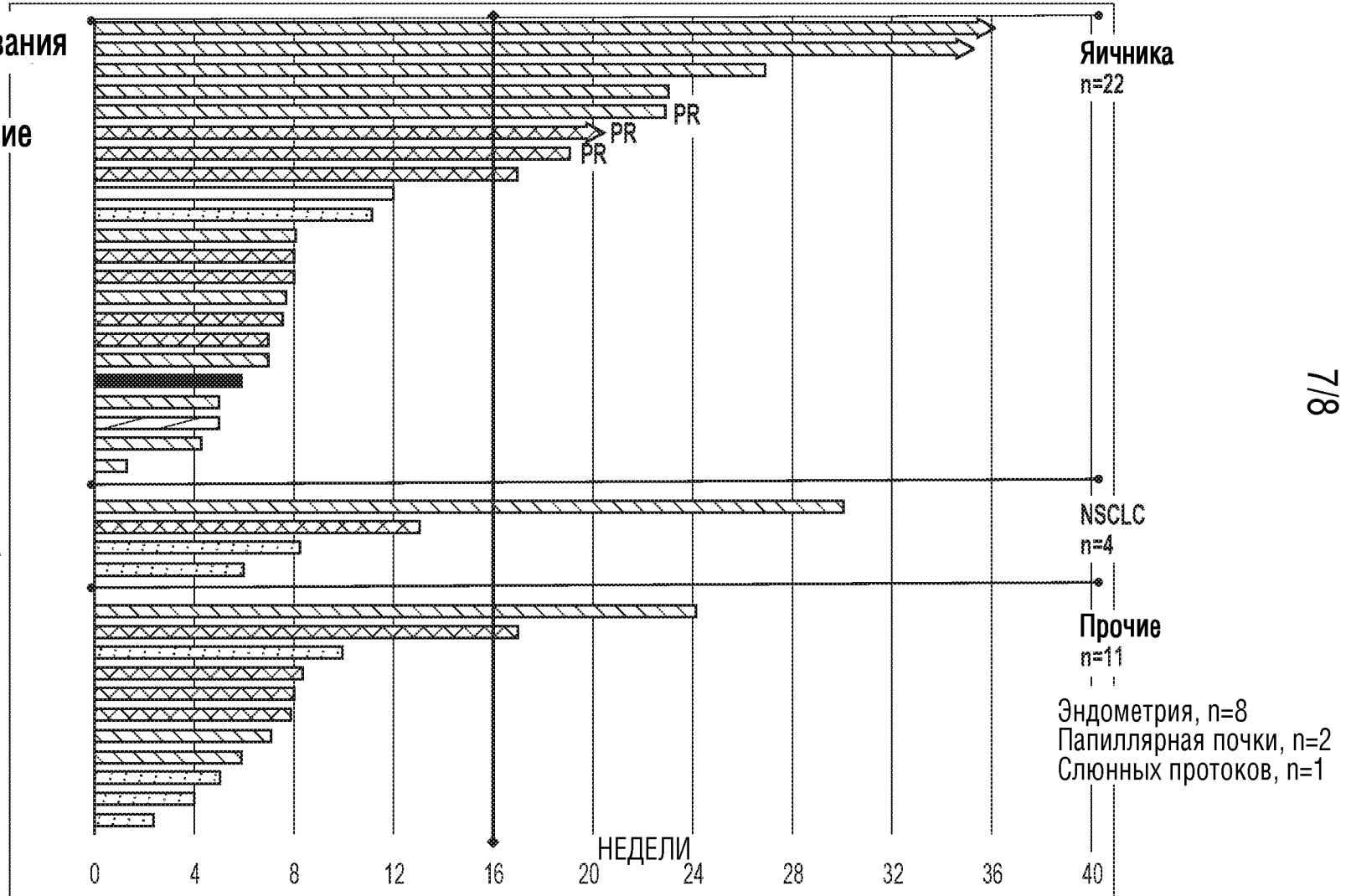
Длительность исследования

Полностью завершившие по уровням доз
N = 37

- n=1 3 мг/м²
Уровень дозы 1
- n=1 6 мг/м²
Уровень дозы 2
- n=7 12 мг/м²
Уровень дозы 3
- n=15 20 мг/м²
Уровень дозы 4 и 4A
- n=12 30 мг/м²
Уровень дозы 5 и 5A
- n=1 40 мг/м²
Уровень дозы 6

Продолжается $\Rightarrow \Rightarrow$
Частичная ремиссия PR

На 10 мая 2019 года



ФИГ.8

