

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290373** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.29

(22) Дата подачи заявки
2020.07.21

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

(54) ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА К LIV1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/877,233; 62/890,498; 63/003,613;
63/031,496

(32) 2019.07.22; 2019.08.22; 2020.04.01;
2020.05.28

(33) US

(86) PCT/US2020/042865

(87) WO 2021/016233 2021.01.28

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

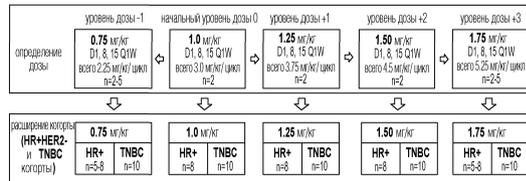
(72) Изобретатель:

Стивенс Эмили, Ли Хун, Хэнли
Уилльям, Гарфин Филлип, Хенджел
Шона (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам применения антител к LIV1 и конъюгатов антитела-лекарственные средства, включая конъюгаты антитела к LIV1-лекарственные средства, для ингибирования пролиферации клетки, такой как экспрессирующая LIV1 клетка, а также для лечения такого рака, как, например, LIV1-ассоциированные солидные опухоли и рак молочной железы (например, местнораспространенный или метастатический рак молочной железы).



A1

202290373

202290373

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572770EA/011

ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА К LIV1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Ссылка на родственные заявки

[1] По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки США № 62/877233, поданной 22 июля 2019 года, временной заявки США № 62/890498, поданной 22 августа 2019 года, временной заявки США № 63/003613, поданной 1 апреля 2020 года, и временной заявки США № 63/031496, поданной 28 мая 2020 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Представление списка последовательностей в текстовом файле ASCII

[2] Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII полностью включено в настоящее описание посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) списка последовательностей (название файла: 761682002140SEQСПИСОК.TXT, дата регистрации: 9 июля 2020 года, размер: 3 КБ).

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[3] Настоящее изобретение относится к области противораковых терапевтических средств на основе антител. В частности, настоящее изобретение относится к применению гуманизированных антител к LIV1 и их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов антитела-лекарственные средства (например конъюгатов антитела к LIV1-лекарственные средства (LIV1-ADC) для лечения рака, такого как солидные опухоли, такие как, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода) и рак молочной железы (например местнораспространенный или метастатический рак молочной железы).

Уровень техники

[4] LIV1 (SLC39A6) является членом семейства переносчиков растворенных веществ, представляет собой блочный трансмембранный белок с предполагаемой активностью переноса цинка и металлопротеиназы. LIV1 был впервые идентифицирован как индуцируемый эстрогеном ген в линии ZR-75-1 клеток рака молочной железы. LIV-1 экспрессируется в большинстве подтипов метастатического рака молочной железы.

[5] Рак остается одной из самых смертельных угроз для здоровья человека. В США рак поражает почти 1,3 миллиона новых пациентов каждый год и является второй ведущей причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, на которую приходится приблизительно 1 с 4 смертей. Также прогнозируется, что рак может обогнать сердечно-сосудистые заболевания в качестве причины смертности в течение 5 лет. Сольные опухоли являются причиной большинства этих смертей. Несмотря на значительные успехи в лечении некоторых видов рака общая выживаемость за 5 лет при всех видах рака за последние 20 лет улучшилась только приблизительно на 10%. Рак или злокачественные опухоли метастазируют и быстро растут неконтролируемым образом,

что крайне затрудняет своевременное выявление и лечение.

[6] Рак легкого остается ведущей причиной смертности от рака в США, по оценкам в 2017 году было зарегистрировано более 155000 смертей. Лечение пациентов с ранней стадией заболевания с целью излечения включает хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинированный подход. Однако у большинства пациентов диагностируют заболевание на поздней стадии, которая обычно неизлечима. Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет до 80% всех случаев рака легкого. Среди подтипов NSCLC плоскоклеточная карцинома (SCC/NSCLC) составляет приблизительно 30% NSCLC. Системная терапия, используемая для терапии метастатических форм SCC/NSCLC, показала ограниченную пользу и направлена в первую очередь на продление выживаемости и поддержание качества жизни как можно дольше с минимизацией побочных эффектов, связанных с лечением. Лечение первой линии пациентов с SCC/NSCLC, опухоли которых не экспрессируют высокие уровни PD-L1, включает химиотерапевтическую комбинацию на основе платины, которая не содержит пеметрекседа, антител к VEGF или антител к EGFR (нецитумумаб) в комбинации с гемцитабином и цисплатином. Пациентам с окрашиванием опухолевых клеток на PD-L1 не менее чем 50% предлагают лечение первой линии пембролизумабом (ингибитором PD-1). Пациенты, у которых при первоначальном курсе лечения комбинированной химиотерапией заболевание прогрессирует, могут получать антитела к PD-1 или PD-L1, а комбинированная химиотерапия предусмотрена для пациентов, у которых заболевание прогрессирует после приема ингибиторов PD-1/L1. Срочно необходимы новые классы терапии, которые могут принести значительную пользу пациентам SCC/NSCLC.

[7] Рак головы и шеи составляет приблизительно 3% рака в США. По оценкам, в 2017 году было диагностировано более 63000 случаев и более 13000 пациентов умерли от этого заболевания. Хотя заражение вирусом папилломы человека (HPV), по-видимому, также способствует развитию рака головы и шеи, более 90-95% случаев рака полости рта и носоглотки имеют плоскоклеточную гистологию. Пациентам с ранней стадией или локализованным заболеванием часто рекомендуют хирургическую резекцию, лучевую терапию и/или химиолучевую терапию. Для пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, которые не поддаются радикальной терапии, наиболее подходящими вариантами являются паллиативная химиотерапия, иммунотерапия и/или поддерживающая терапия. Курсы лечения на основе платины являются предпочтительным стандартом ухода и лечения пациентов с рецидивирующей или de novo метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (SCCHN). Цетуксимаб в комбинации с курсом лечения платиной/5-FU продемонстрировал клинически значимые преимущества по сравнению с монотерапией платиной/5-FU. Для пациентов с прогрессированием заболевания при лечении первой линии лечение второй линии включает химиотерапию одним средством, направленную терапию или ингибитор контрольных точек, такой как ниволумаб или пембролизумаб. В целом, у пациентов с

SCCHN, у которых после комбинированной терапии первой линии с платиной с последующей терапией PD-1 второй линии заболевание прогрессирует, имеется большая неудовлетворенная медицинская потребность.

[8] Рак пищевода является шестой ведущей причиной смертности от рака во всем мире из-за его общего плохого прогноза. Глобальный стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости плоскоклеточной карциномой пищевода (ESCC) составляет 1,4-13,6 на 100000 человек. По оценкам, рак пищевода стал причиной 15690 смертей и 16940 новых случаев заболевания в США в 2016 году. У большинства пациентов наблюдается местнораспространенное или системное заболевание, и результаты остаются неудовлетворительными несмотря на успехи в лечении. Срочно необходимы более эффективные методы лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[9] Рак желудка чаще всего вызывает заражение бактериями *Helicobacter pylori*. Приблизительно 90-95% случаев рака желудка составляют аденокарциномы. Рак желудка встречается в основном у взрослых (средний возраст при постановке диагноза: 69 года). Заболеваемость раком желудка составляет приблизительно 1 из 111. Общая за 5 лет относительная выживаемость всех людей с раком желудка в США составляет приблизительно 29%. Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода представляет собой рак нижней части пищевода. Заболеваемость аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода быстро растет в западных странах, возможности лечения ограничены, а общий прогноз крайне неблагоприятен.

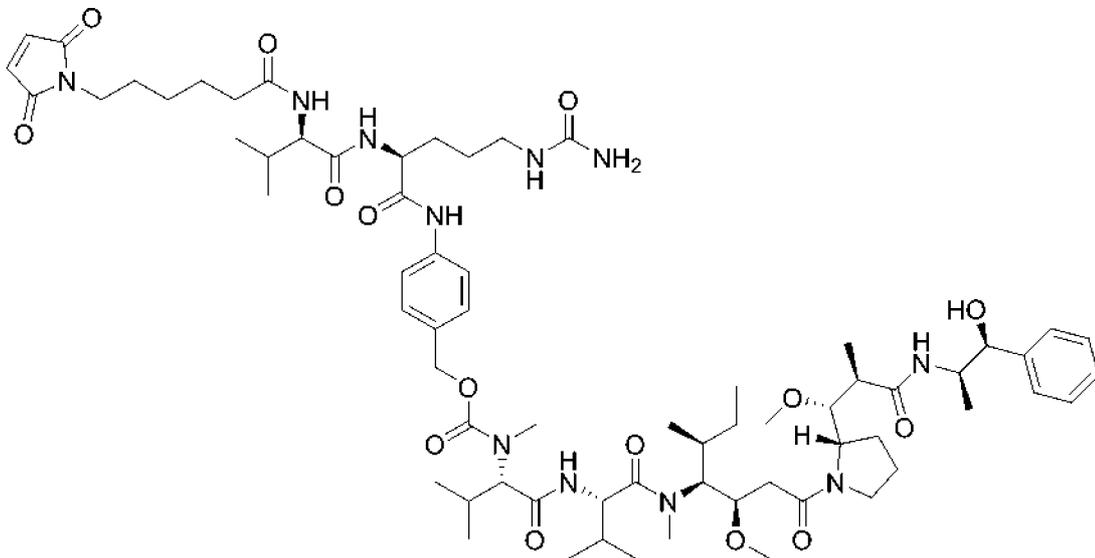
[10] Рак молочной железы классифицируют на основе трех маркеров экспрессии белка: рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PgR) и сверхэкспрессии рецептора фактора роста HER2/neu. Гормональная терапия, включающая тамоксифен и ингибиторы ароматазы, может быть эффективной при лечении опухолей, которые экспрессируют рецепторы гормонов ER и PgR. Направленную на HER2 терапию используют для опухолей, которые экспрессируют HER2/neu; эти опухоли являются единственным классом рака молочной железы, который в настоящее время подходит для иммунотерапии. Для этих пациентов обычно используют неконъюгированные антитела, такие как герцептин или перьета, в комбинации с химиотерапией.

[11] Очевидно, существует значительная потребность в эффективных методах лечения солидных опухолей, в частности местнораспространенных или метастатических солидных опухолей и рака молочной железы, в частности рака молочной железы поздней стадии. Настоящее изобретение удовлетворяет потребность в улучшенном лечении солидных опухолей, таких как, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода) и рак молочной железы, за счет предоставления высокоспецифичного и эффективного конъюгата антитело против LIV1-лекарственное средство.

[12] Все ссылки, приведенные в настоящем описании, включая заявки на патент, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная ссылка была конкретно и отдельно указана как включенная посредством ссылки.

Сущность изобретения

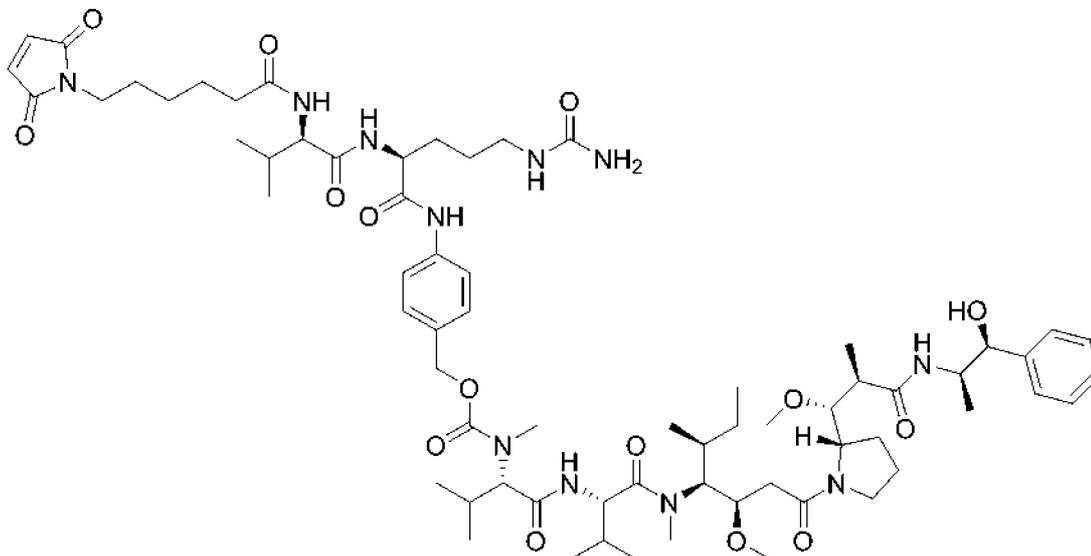
[13] Изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающие введение субъекту терапевтически эффективной дозы конъюгата антитело к LIV1-лекарственное средство (LIV1-ADC), причем LIV1-ADC содержит гуманизованное антитело hLIV22, конъюгированное с vcMMAE (валин-цитрулин-монометилауристатином E), причем антитело hLIV22 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:2, причем vcMMAE имеет структуру:



причем LIV1-ADC вводят приблизительно один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,75 мг/кг до приблизительно 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,75 мг/кг массы тела субъекта.

[14] Также изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающие введение субъекту терапевтически эффективной дозы конъюгата антитело к LIV1-лекарственное средство (LIV1-ADC), причем LIV1-ADC содержит гуманизованное антитело hLIV22,

конъюгированное с vcMMAE (валин-цитрулин-монометилауристатином E), причем антитело hLIV22 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:2, причем vcMMAE имеет структуру:



причем LIV1-ADC вводят два раза за трехнедельный цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

[15] В некоторых вариантах осуществления соотношение vcMMAE и hLIV22 составляет от 1 до 8. В некоторых вариантах осуществления среднее значение соотношения vcMMAE и hLIV22 в популяции LIV1-ADC составляет приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ассоциированным раком является рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является рак молочной железы, положительный по рецептору эстрогена (ER+). В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является рак молочной железы, положительный по рецептору прогестерона/отрицательный по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (PR+/HER2-). В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является рак

молочной железы, положительный по рецептору гормона (HR+). В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является HER2-положительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является HR+/HER2-отрицательный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раком является рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является рак 3 стадии или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления раком является метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления раком является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления раком является местнораспространенным. В некоторых вариантах осуществления раком является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют LIV1. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических результатов у субъекта улучшаются после введения LIV1-ADC относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических результатов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли ракового происхождения, частоты объективных ответов, продолжительности ответа, времени на ответ, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости. В некоторых вариантах осуществления путем введения LIV1-ADC является внутривенная инфузия. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC вводят в

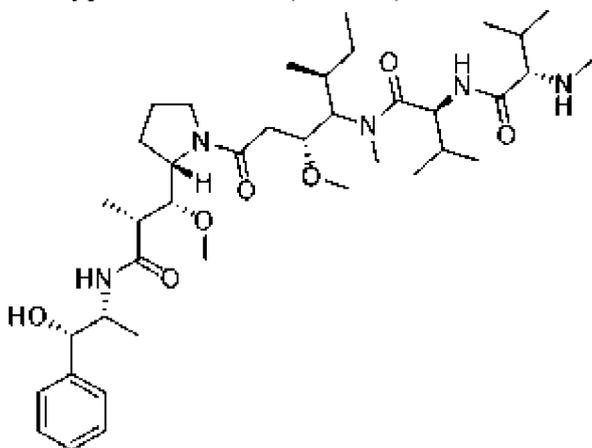
комбинации с трастузумабом. В некоторых вариантах осуществления LIV1-ADC находится в фармацевтической композиции, содержащей LIV1-ADC и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[16] Также изобретение относится к наборам, содержащим

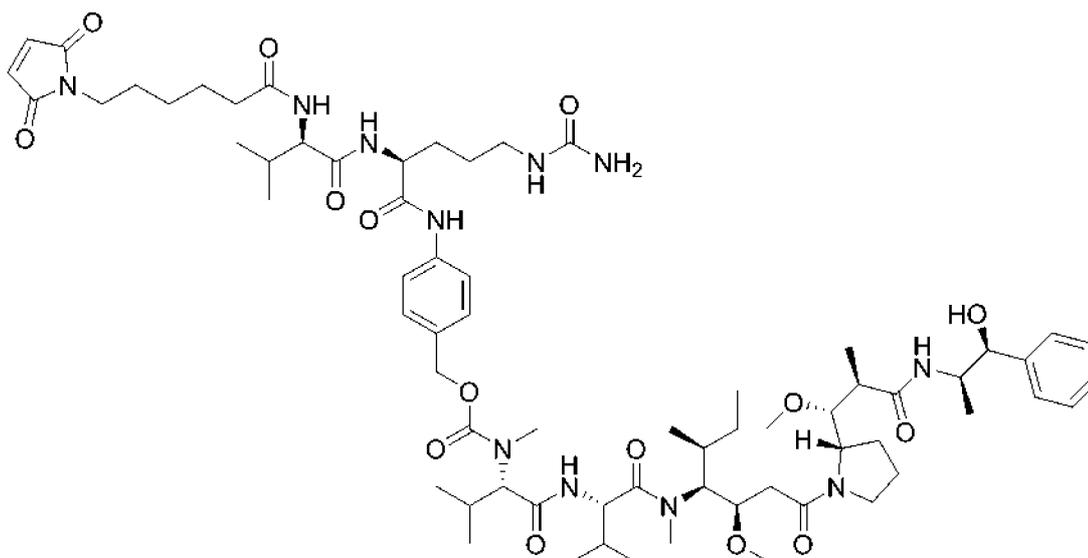
(а) дозу в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг LIV1-ADC; и

(b) инструкции по применению LIV1-ADC согласно любому способу, представленному в настоящем описании.

[17] Также изобретение относится к способам лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающим введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывает LIV1 человека, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR), обладающую по меньшей мере 95% идентичностью с SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (LCVR), обладающую по меньшей мере 95% идентичностью с SEQ ID NO:2, причем раком является солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит три определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит три CDR SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия переменная область тяжелой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгирован с монометилауристатином E (MMAE):



В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгирован с валин-цитруллин-монометилауристатином E (vcMMAE):



В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия доза составляет приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия вводимая доза составляет менее приблизительно 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия вводимая доза составляет менее приблизительно 250 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия цикл лечения является циклом лечения Q3W. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия доза составляет приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия вводимая доза составляет менее приблизительно 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия доза составляет приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия вводимая доза составляет менее приблизительно 125 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия цикл лечения является циклом лечения Q1W. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидную опухоль выбирают из группы, состоящей из рака легкого, рака

головы и шеи, рака пищевода, рака желудка и рака пищеводно-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидная опухоль представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидной опухолью является карцинома пищевода. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия карцинома пищевода представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком желудка является аденокарцинома желудка. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия солидная опухоль представляет собой рак пищеводно-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком пищеводно-желудочного перехода является аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком является рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком поздней стадии является рак 3 стадии или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком поздней стадии является метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия раком является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия рак является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере

приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют LIV1. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия один или более терапевтических результатов у субъекта улучшаются после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия один или более терапевтических результатов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли ракового происхождения, частоты объективных ответов, продолжительности ответа, времени на ответ, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия путем введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенная инфузия. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия ингибитором контрольных точек является антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CTLA4, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия ингибитором контрольных точек выбирают из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A и пилилумаба и тремелиумаба. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия ингибитором контрольных точек является пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия антитело или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия субъектом является человек.

[18] Также изобретение относится к наборам, содержащим:

(a) дозу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который связывает LIV1, в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,8 мг/кг; и

(b) инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно некоторым способам, представленным в настоящем описании.

Краткое описание чертежей

[19] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии этого патента или публикации заявки на патент с цветным чертежом (чертежами) будут предоставлены ведомством при запросе и уплате необходимой пошлины.

[20] На фиг.1 представлено схематичное изображение, показывающее протокол определения дозы (верхняя панель) и расширения когорты установленной дозы дозы (нижняя панель), где в качестве начального уровня дозы было выбрано 1,25 мг/кг по схеме D1,8-Q3wk. Также представлено общее воздействие за цикл (мг/кг/цикл) и приблизительное относительное воздействие (x AUC) по сравнению с начальной дозой.

[21] На фиг. 2 представлена таблица, показывающая общую дозу и относительное

воздействие (относительное AUC) при еженедельной схеме введения состава (Q1W) или схеме введения состава D1,8-Q3W при различных уровнях дозы.

[22] На фиг. 3А представлен график рассеяния, показывающий изменение соотношения лекарственное средство-антитело (DAR) в ADC в крови для субъектов через 7 дней после введения LV при введении состава Q3W. На фиг. 3B-C представлены графики, показывающие моделирование фармакокинетики ADC с $DAR \geq 4$ и ADC с $DAR=2-3$ с течением времени, соответственно, для введения LV в дозе 3 мг/кг по схеме Q3wk (красная линия) или в дозе 1,0 мг/кг по схеме Q1wk (черная линия).

[23] На фиг. 4A-H представлен ряд графиков, показывающих моделирование фармакокинетики LV, причем, соответствующие концентрации ADC с $DAR \geq 4$, ADC с $DAR=2-3$, ADC с $DAR=1$, ADC с $DAR=0$, общего количества антител, ADC, конъюгированного с антителом MMAE и свободного MMAE с течением времени моделировали для введения LV в дозе 1,5 мг/кг по схеме D1,8-Q3wk (красная линия) или в дозе 1,0 мг/кг по схеме Q1wk (черная линия). На фиг. 4I представлена сводная таблица, показывающая смоделированное воздействие, измеренное по площади под кривой в течение первых 21 дня после введения ($AUC_{0-21\text{день}}$), и значения C_{trough} для, соответствующих видов после введения LV по схеме введения состава либо D1,8-Q3wk, либо Q1wk.

[24] На фиг. 5A-E представлен ряд графиков, показывающих моделирование фармакокинетики BV (красная линия) и LV (синяя линия), причем представлены измеренная общая концентрация ADC с течением времени (фиг. 5A) и, соответствующие смоделированные концентрации ADC с $DAR \geq 4$, ADC с $DAR=2-3$, ADC с $DAR=1$ и ADC с $DAR=0$ с течением времени (фиг. 5B-5E).

[25] На фиг. 6A-C представлен ряд графиков, показывающих корреляцию эффективности лечения с фармакокинетикой LV, где вероятность ответа нанесена на график в зависимости от значения C_{trough} ADC (фиг. 6A), значения C_{max} ADC (фиг. 6B) и значения C_{trough} MMAE (фиг. 6C).

[26] На фиг. 7A представлена таблица, обобщающая вероятность периферической невропатии (NP), NP 2 степени или выше ($Gr \geq 2$ PN) или нейтропении при указанных стандартизированных уровнях доз (мг/кг/нед), когда субъектам вводили BV по схеме введения состава Q3W или Q1W. На верхней панели фиг. 7B представлен график вероятности $Gr \geq 2$ PN по сравнению со стандартизированной дозой, полученной перед фиксацией такого $Gr \geq 2$ PN для схемы введения состава Q3W (синий) или схемы введения состава Q1W (красный), тогда как на нижней панели фиг. 7B представлен регрессионный анализ выживаемости, показывающий отношение рисков (HR) и 95% доверительный интервал (95% CI) Q1W по сравнению с Q3W.

[27] На фиг. 8A-B представлены графики, показывающие моделирование фармакокинетики концентраций ADC и MMAE с течением времени при введении LV в дозе 2,5 мг/кг D1Q3wk (черная линия); 0,75 мг/кг QW (синяя линия); 1 мг/кг D1,8,15-Q4wk (красная линия); или 1,25 мг/кг D1,8-Q3wk (зеленая линия). На фиг. 8C представлена

сводная таблица, показывающая, соответствующие колебания от пика до минимума ($C_{\max}/C_{\text{trough}}$) и общее воздействие (AUC_{tau}) для ADC и MMAE.

[28] На фиг. 9A-B представлены графики, показывающие моделирование фармакокинетики концентраций ADC и MMAE с течением времени при введении LV по схеме Q3wk в дозе 2,5 мг/кг (черная линия); или по схеме D1,8-Q3wk в дозе 1,0 мг/кг (синяя линия), 1,25 мг/кг (красная линия), 1,5 мг/кг (зеленая линия) или 1,75 мг/кг (фиолетовая линия). На фиг. 9C представлена сводная таблица, показывающая, соответствующие колебания от пика до минимума ($C_{\max}/C_{\text{trough}}$) и общее воздействие (AUC_{tau}) для ADC и MMAE.

[29] На фиг. 10A-B представлены графики, показывающие моделирование фармакокинетики концентраций ADC и MMAE с течением времени при введении LV по схеме Q3W в дозе 2,5 мг/кг; или по схеме Q1W в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг.

[30] На фиг. 11 представлена диаграмма, показывающая схему повышения дозы и расширения когорты установленной дозы для исследования 1 фазы, описанного в примере 19.

Подробное описание

[31] Для того, чтобы изобретение можно было легче понять, некоторые технические и научные термины конкретно определены ниже. Если в этом документе специально не указано иное, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют значение, обычно понятное рядовому специалисту в области, к которой относится данное изобретение.

I. Определения

[32] В рамках настоящего изобретения, включая прилагаемую формулу изобретения, если из контекста явно не следует иное, формы единственного числа включают их, соответствующие формы множественного числа.

[33] «Конъюгат антитело-лекарственное средство» или «ADC» относится к антителу, конъюгированному с цитотоксическим средством или цитостатическим средством. Обычно, конъюгаты антитела-лекарственные средства связываются с антигеном-мишенью (например LIV1) на клеточной поверхности с последующей интернализацией конъюгата антитело-лекарственное средство в клетку и последующим высвобождением лекарственного средства в клетку. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления конъюгатом антитело-лекарственное средство является LIV1-ADC.

[34] «Полипептид» или «полипептидная цепь» представляет собой полимер аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями, полученными естественным образом или синтетически. Полипептиды менее приблизительно 10 аминокислотных остатков обычно называют «пептидами».

[35] «Белок» представляет собой макромолекулу, содержащую одну или несколько полипептидных цепей. белок также может содержать непептидные компоненты, такие как углеводные группы. Углеводы и другие непептидные заместители могут быть добавлены к

белку клеткой, которая продуцирует белок, и будут меняться в зависимости от типа клетки. белки определены в настоящем описании в показателях их аминокислотных структур основной цепи. Заместители, такие как углеводные группы, обычно не указаны, но, тем не менее, могут присутствовать.

[36] Термины «аминоконцевой» и «карбоксиконцевой» обозначают положения внутри полипептидов. Когда позволяет контекст, эти термины использованы со ссылкой на конкретную последовательность или часть полипептида для обозначения близости или относительного положения. Например, определенная последовательность, расположенная на карбоксиконце относительно эталонной последовательности внутри полипептида, находится проксимально относительно карбоксиконца эталонной последовательности, но необязательно на карбоксиконце всего полипептида.

[37] С целью классификации аминокислотных замен как консервативных или неконсервативных следующие аминокислотные замены считают консервативными заменами: серин, замещенный треонином, аланином или аспарагином; треонин, замещенный пролином или серином; аспарагин, замещенный аспарагиновой кислотой, гистидином или серином; аспарагиновая кислота, замещенная глутаминовой кислотой или аспарагином; глутаминовая кислота, замещенная глутамином, лизином или аспарагиновой кислотой; глутамин, замещенный аргинином, лизином или глутаминовой кислотой; гистидин, замещенный тирозином или аспарагином; аргинин, замещенный лизином или глутамином; метионин, замещенный изолейцином, лейцином или валином; изолейцин, замещенный лейцином, валином или метионином; лейцин, замещенный валином, изолейцином или метионином; фенилаланин, замещенный тирозином или триптофаном; тирозин, замещенный триптофаном, гистидином или фенилаланином; пролин, замещенный треонином; аланин, замещенный серином; лизин, замещенный глутаминовой кислотой, глутамином или аргинином; валин, замещенный метионином, изолейцином или лейцином; и триптофан, замещенный фенилаланином или тирозином. Консервативные замены также могут означать замены между аминокислотами в одном и том же классе. Классы следующие: Группа I (гидрофобные боковые цепи): Met, Ala, Val, Leu, Ile; Группа II (нейтральные гидрофильные боковые цепи): Cys, Ser, Thr; Группа III (кислые боковые цепи): Asp, Glu; Группа IV (основные боковые цепи): Asn, Gln, His, Lys, Arg; Группа V (остатки, влияющие на ориентацию цепи): Gly, Pro; и Группа VI (ароматические боковые цепи): Trp, Tyr, Phe.

[38] Две аминокислотные последовательности имеют «100% аминокислотную идентичность последовательностей», если аминокислотные остатки двух аминокислотных последовательностей одинаковые при выравнивании для максимального соответствия. Сравнения последовательностей можно проводить с использованием стандартных программ, таких как программы, которые включены в компьютерный пакет биоинформатики LASERGENE, производимый DNASTAR (Madison, Wisconsin). Другие способы сравнения двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей путем определения оптимального выравнивания хорошо известны специалистам в данной

области. (См., например, Peruski и Peruski, *Internet and New Biology: Tools для Genomic and Molecular Research* (ASM Press, Inc. 1997); Wu et al. (eds.), «*Information Superhighway and Computer Databases of Nucleic Acids and Proteins*», in *Methods in Gene Biotechnology* 123-151 (CRC Press, Inc. 1997); Bishop (ed.), *Guide to Human Genome Computing* (2nd ed., Academic Press, Inc. 1998)). Считается, что две аминокислотные последовательности имеют «существенную идентичность последовательностей», если две последовательности имеют по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% идентичность последовательностей относительно друг друга.

[39] Идентичность последовательностей в процентах определяют с помощью последовательности антител, максимально выровненной по системе нумерации согласно Kabat. После выравнивания, если область антитела субъекта (например весь вариабельный домен тяжелой или легкой цепи) сравнивают с такой же областью эталонного антитела, идентичностью последовательностей в процентах между областями исследуемого и эталонного антител является число позиций, занимаемых одной и той же аминокислотой в области исследуемого и эталонного антитела, деленное на общее число выровненных позиций двух областей, без учета пробелов, умноженное на 100 для преобразования в проценты.

[40] Композиции или способы, «включающие» один или более перечисленных элементов, могут включать другие элементы, конкретно не перечисленные. Например, композиция, которая содержит антитело, может содержать антитело отдельно или в комбинации с другими ингредиентами.

[41] Обозначение диапазона значений включает все целые числа внутри диапазона или определяющие его.

[42] В антителах или других белках, описанных в настоящем описании, ссылка на аминокислотные остатки, соответствующие остаткам, указанным в SEQ ID NO, включает посттрансляционные модификации таких остатков.

[43] Термин «антитело» обозначает иммуноглобулиновые белки, вырабатываемые организмом в ответ на наличие антигена и которые связываются с антигеном, а также антигенсвязывающие фрагменты и их сконструированные варианты. Следовательно, термин «антитело» включает, например, интактные моноклональные антитела (например антитела, полученные с использованием гибридной технологии) и антигенсвязывающие фрагменты антител, такие как F(ab')₂, Fv-фрагмент, диатело, одноцепочечное антитело, scFv-фрагмент или scFv-Fc. также включены генетически, сконструированные интактные антитела и фрагменты, такие как химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные Fv-фрагменты, одноцепочечные антитела, диатела, минитела, линейные антитела, поливалентные или мультиспецифические (например биспецифические) гибридные антитела и тому подобное. Таким образом, термин «антитело» использован в расширенном смысле, включая любой белок, который содержит антигенсайт связывания антитела и способен специфически связываться со своим антигеном.

[44] Термин антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает «конъюгированное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или «конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC)», в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ковалентно или нековалентно связан с фармацевтическим средством, например с цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством.

[45] Термин «генетически сконструированные антитела» относится к антителу, аминокислотная последовательность которого отличалась от последовательности нативного или исходного антитела. много возможных вариантов, варьирующих от изменения только одной или нескольких аминокислот до полного изменения состава, например, вариабельной или постоянной области. Изменения постоянной области обычно производят для улучшения или изменения таких характеристик, как, например, связывание комплемента и другие эффекторные функции. Обычно изменения вариабельной области проводят для улучшения антигенсвязывающих характеристик, улучшения стабильности вариабельной области и/или снижения риска иммуногенности.

[46] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям антитела, полученного у конкретного вида (например человека) или относящегося к конкретному классу или подклассу антител, тогда как оставшаяся часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям антитела, полученного у другого вида (например мыши) или относящегося к другому классу или подклассу антител, а также к фрагментам такого антитела при условии, что они проявляют нужную биологическую активность.

[47] «Антигенсвязывающим сайтом антитела» является та часть антитела, которой достаточно для связывания со своим антигеном. минимальной такой область обычно является вариабельный домен или его генетически сконструированный вариант. Однодоменные сайты связывания можно получить из антител верблюдовых (см. Muyldermans и Lauwereys, *Mol. Recog.* 12: 131-140, 1999; Nguyen et al., *EMBO J.* 19:921-930, 2000) или из доменов VH других видов для получения однодоменных антител («dAb», см. Ward et al., *Nature* 341: 544-546, 1989; US Patent No. 6,248,516 to Winter et al). Обычно, сайт связывания антигена антитела содержит и вариабельный (VH) домен тяжелой цепи, и вариабельный (VL) домен легкой цепи, которые связываются с общим эпитопом. В контексте настоящего изобретения в дополнение к сайту связывания антигена антитело может содержать один или более компонентов, таких как, например, второй сайт связывания антигена антитела (который может связываться с тем же или с другим эпитопом или с тем же или с другим антигеном), пептидный линкер, константная область иммуноглобулина, шарнир иммуноглобулина, амфипатическая спираль (см. Rack и Pluckthun, *Biochem.* 31: 1579-1584, 1992), непептидный линкер, олигонуклеотид (см. Chaudri et al. *FEBS Letters* 450:23-26, 1999), цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство и тому подобное, и может представлять собой мономерный или многомерный белок. Примеры молекул, содержащих сайт связывания антигена антитела,

известны в области и включают в себя, например, Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, диатела, минитела, нанотела, молекулы слияния Fab-scFv, биспецифический (scFv)₄-IgG и биспецифический (scFv)₂-Fab. (См., например, Hu et al, *Cancer Res.* 56:3055-3061, 1996; Atwell et al., *Molecular Immunology* 33: 1301-1312, 1996; Carter and Merchant, *Curr. Op. Biotechnol.* 8:449-454, 1997; Zuo et al., *Protein Engineering* 13:361-367, 2000; and Lu et al., *J. Immunol. Methods* 267:213-226, 2002).

[48] Термин «иммуноглобулин» относится к белку, состоящему из одного или нескольких полипептидов, по существу кодируемых геном (генами) иммуноглобулина. Одна форма иммуноглобулина составляет основную структурную единицу нативного (то есть естественного или исходного) антитела у позвоночных. Эта форма представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, причем каждая пара имеет одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре переменные области (VL и VH) легкой и тяжелой цепей вместе отвечают в первую очередь за связывание с антигеном, а константные области отвечают в первую очередь за эффекторные функции антитела. У высших позвоночных идентифицировано пять классов иммуноглобулиновых белков (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE). IgG составляет основной класс и обычно существует в виде второго наиболее распространенного белка, находящегося в плазме. У людей IgG состоит из четырех подклассов, обозначенных IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Каждая тяжелая цепь иммуноглобулина имеет константную область, которая состоит из белковых доменов константной области (CH1, шарнир, CH2 и CH3; IgG3 также содержит домен CH4), которые являются по существу неизменными для данного подкласса вида.

[49] Последовательности ДНК, кодирующие цепи человеческого и нечеловеческого иммуноглобулина, известны в данной области. (См., например, Ellison et al, *DNA* 1: 11-18, 1981; Ellison et al, *Nucleic Acids Res.* 10:4071-4079, 1982; Kenten et al., *Proc. Natl. Acad. Set USA* 79:6661-6665, 1982; Seno et al., *Nucl. Acids Res.* 11:719-726, 1983; Riechmann et al., *Nature* 332:323-327, 1988; Amster et al., *Nucl. Acids Res.* 8:2055-2065, 1980; Rusconi and Kohler, *Nature* 314:330-334, 1985; Boss et al., *Nucl. Acids Res.* 12:3791-3806, 1984; Bothwell et al., *Nature* 298:380-382, 1982; van der Loo et al., *Immunogenetics* 42:333-341, 1995; Karlin et al., *J. Mol. Evol.* 22: 195-208, 1985; Kindsvogel et al., *DNA* 1:335-343, 1982; Breiner et al., *Gene* 18: 165-174, 1982; Kondo et al., *Eur. J. Immunol.* 23:245-249, 1993; and GenBank Accession No. J00228). Для обзора структуры и функции иммуноглобулина см. Putnam, *Plasma Proteins*, Vol V, Academic Press, Inc., 49-140, 1987; and Padlan, *Mol. Immunol.* 31: 169-217, 1994. Термин «иммуноглобулин» использован в настоящем описании в своем обычном значении, обозначающем в зависимости от контекста интактное антитело, его составные цепи или фрагменты цепей.

[50] «Легкие цепи» полноразмерного иммуноглобулина (приблизительно 25 кДа или 214 аминокислот) кодирует ген переменной области на аминоконце (кодирующий приблизительно 110 аминокислот) и ген константной области каппа или лямбда на карбоксильном конце. «Тяжелые цепи» полноразмерного иммуноглобулина

(приблизительно 50 кДа или 446 аминокислот) кодирует ген переменной области (кодирующий приблизительно 116 аминокислот) и ген константной области гамма, мю, альфа, дельта или эpsilon (кодирующий приблизительно 330 аминокислот), последний определяет изотип антитела, как IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, соответственно. В легких и тяжелых цепях переменные и константные области соединены областью «J», составляющей приблизительно 12 или более аминокислот, причем тяжелая цепь также содержит область «D», составляющую приблизительно 10 или более аминокислот. (См. в общем *Fundamental Immunology* (Paul, ed., Raven Press, N.Y., 2nd ed. 1989), Ch. 7).

[51] Переменная область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина (также называемая в настоящем описании «переменный домен легкой цепи» («VL домен») или «переменный домен тяжелой цепи» («домен VH»), соответственно) состоит из «каркасной» области, прерываемой тремя «определяющими комплементарность областями» или «CDR». Каркасные области служат для выравнивания CDR для специфического связывания с эпитопом антигена. Таким образом, термин «CDR» относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают в первую очередь за связывание антигена. От аминоконца к карбоксильному концу домены VL и VH содержат следующие каркасные (FR) и CDR области: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[52] Присваивание аминокислот каждому домену переменной области соответствует определению согласно Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 и 1991). У Kabat также представлена широко используемая система нумерации (нумерация Kabat), в которой соответствующим остаткам среди разных переменных областей тяжелой цепи или среди разных переменных областей легкой цепи присваивают одно и то же число. CDR 1, 2 и 3 домена VL также названы в настоящем описании, соответственно, как CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3. CDR 1, 2 и 3 домена VH также названы в настоящем описании, соответственно, как CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3. Если это указано, вместо Kabat присваивание CDR может происходить в соответствии с IMGT® (Lefranc et al., *Developmental & Comparative Immunology* 27:55-77; 2003).

[53] Нумерация константной области тяжелой цепи соответствует индексу ЕС, указанному у Kabat (Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 и 1991).

[54] Если из контекста следует иное, термин «моноклональное антитело» не ограничен антителами, получаемыми по гибридомной технологии. Термин «моноклональное антитело» может включать в себя антитело, которое получено из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон. В конкретных вариантах осуществления антителами, описанными в настоящем описании, являются моноклональные антитела.

[55] Термин «гуманизированный домен VH» или «гуманизированный домен VL» относится к домену VH или VL иммуноглобулина, содержащему некоторые или все CDR полностью или по существу из иммуноглобулина не являющегося человеком донора

(например мыши или крысы) и каркасные последовательности переменного домена полностью или по существу из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Нечеловеческий иммуноглобулин, обеспечивающий CDR, называют «донором», а человеческий иммуноглобулин, обеспечивающий каркас, называют «акцептором». В некоторых случаях гуманизированные антитела будут сохранять некоторые нечеловеческие остатки в каркасных областях переменного домена человека для усиления надлежащих характеристик связывания (например мутации в каркасах могут быть нужны для сохранения аффинности связывания, когда антитело гуманизировано).

[56] «Гуманизированное антитело» представляет собой антитело, содержащее один или оба из гуманизированного домена VH и гуманизированного домена VL. Не обязательно должна присутствовать константная область (области) иммуноглобулина, но если они есть, они полностью или по существу происходят из константных областей человеческого иммуноглобулина.

[57] Гуманизированное антитело представляет собой генетически сконструированное антитело, в котором CDR из нечеловеческого «донорского» антитела привиты в последовательности «акцепторных» антител человека (см., например, Queen, US 5530101 и 5585089; Winter, US 5225539; Carter, US 6407213; Adair, US 5859205; и Foote, US 6881557). Последовательности акцепторного антитела могут представлять собой, например, последовательность зрелого человеческого антитела, составную часть таких последовательностей, консенсусную последовательность из последовательностей человеческого антитела или последовательность зародышевой области.

[58] Акцепторные последовательности человека можно выбрать по высокой степени идентичности последовательностей каркасов переменной области с донорскими последовательностями для соответствия каноническим формам между CDR акцептора и донора среди других критериев. Таким образом, гуманизированное антитело представляет собой антитело, имеющее CDR полностью или по существу из донорского антитела и каркасные последовательности переменной области, и константные области, если они присутствуют, полностью или по существу из последовательностей человеческих антител. Аналогичным образом, гуманизированная тяжелая цепь обычно имеет все три CDR полностью или по существу из тяжелой цепи донорского антитела и каркасную последовательность переменной области тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, если они присутствуют, по существу из каркаса переменной области и последовательностей константной области тяжелой цепи человека. Аналогичным образом, гуманизированная легкая цепь обычно имеет все три CDR полностью или по существу из легкой цепи донорского антитела и каркасную последовательность переменной области легкой цепи и константную область легкой цепи, если они присутствуют, по существу из каркаса переменной области легкой цепи и последовательностей константной области человека.

[59] CDR гуманизированного антитела происходит по существу из соответствующей CDR нечеловеческого антитела, когда по меньшей мере приблизительно

80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% соответствующих остатков (по определению согласно нумерации Kabat) или когда приблизительно 100% соответствующих остатков (определяемых согласно нумерации Kabat) идентичны между соответствующими CDR. Каркасные последовательности переменной области цепи антитела или константная область цепи антитела происходят по существу из каркасной последовательности переменной области человека или константной области человека, соответственно, когда по меньшей мере приблизительно 80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% соответствующих остатков (определяемых согласно нумерации Kabat для переменной области и нумерации ЕС для константной области) или приблизительно 100% соответствующих остатков (определяемых согласно нумерации Kabat для переменной области и нумерации ЕС для константной области) являются идентичными.

[60] Хотя гуманизированные антитела часто содержат все шесть CDR (предпочтительно согласно определению Kabat или IMGT®) из мышиного антитела, они также могут быть получены меньше чем со всеми шестью CDR (например по меньшей мере с 3, 4 или 5 CDR) из мышиного антитела (например Pascalis et al., *J. Immunol.* 169:3076, 2002; Vajdos et al., *Journal of Molecular Biology*, 320: 415-428, 2002; Iwahashi et al., *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999; Tamura et al, *Journal of Immunology*, 164: 1432- 1441, 2000).

[61] CDR гуманизированного антитела происходит «по существу из» соответствующей CDR нечеловеческого антитела, когда по меньшей мере 60%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% соответствующих остатков (согласно определению Kabat (или IMGT)) идентичны между соответствующими CDR. В конкретных вариантах гуманизированного домена VH или VL, в которых CDR происходят по существу из нечеловеческого иммуноглобулина, CDR гуманизированного домена VH или VL имеют не более шести (например не более пяти, не более четырех, не более трех, не более двух или не более одной) аминокислотных замен (предпочтительно консервативных замен) во всех трех CDR по сравнению с соответствующими нечеловеческими CDR VH или VL. Каркасные последовательности переменной области домена VH или VL антитела или, если она присутствует, последовательность константной области иммуноглобулина происходят «по существу из» каркасной последовательности VH или VL человека или константной области человека,

соответственно, когда по меньшей мере приблизительно 80%, приблизительно 81%, приблизительно 82%, приблизительно 83%, приблизительно 84%, приблизительно 85%, приблизительно 86%, приблизительно 87%, приблизительно 88%, приблизительно 89%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% соответствующих остатков (определяемых согласно нумерации Kabat для вариабельной области и нумерации ЕС для константной области) или приблизительно 100% соответствующих остатков (определяемых согласно нумерации Kabat для вариабельной области и нумерации ЕС для константной области) являются идентичными. Следовательно, все части гуманизированного антитела за исключением CDR обычно полностью или по существу происходят из соответствующих частей последовательностей природного человеческого иммуноглобулина.

[62] Антитела обычно представлены в выделенной форме. Это значит, что антитело обычно по меньшей мере приблизительно на 50% м/м очищено от мешающих белков и других загрязнителей, возникающих в результате его получения или очистки, но не исключает возможности того, что антитело сочетается с избытком фармацевтически приемлемого носителя (носителей) или другой несущей среды, предназначенной для облегчения его использования. Иногда антитела по меньшей мере приблизительно на 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или приблизительно 99% м/м очищены от мешающих белков и загрязнителей в результате получения или очистки. Антитела, включая выделенные антитела, могут быть конъюгированы с цитотоксическими средствами и представлены в виде конъюгатов антитело-лекарственное средство.

[63] Специфическое связывание антитела с его антигеном-мишенью обычно относится к аффинности по меньшей мере приблизительно 10^6 , приблизительно 10^7 , приблизительно 10^8 , приблизительно 10^9 или приблизительно 10^{10} M^{-1} . Специфическое связывание заметно выше по величине и отличается от неспецифического связывания, происходящего по меньшей мере с одной неспецифической мишенью. Специфическое связывание может быть результатом образования связей между определенными функциональными группами или определенного пространственного соответствия (например, типа замка и ключа), тогда как неспецифическое связывание обычно является результатом сил Ван-дер-Ваальса.

[64] Термин «эпитоп» относится к участку антигена, с которым связывается антитело. Эпитоп может быть образован из смежных аминокислот или несмежных аминокислот, соединенных за счет третичной укладки одного или нескольких белков. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот, обычно сохраняются при воздействии денатурирующих средств, например растворителей, тогда как эпитопы, образованные за счет третичной укладки, обычно пропадают при обработке денатурирующими средствами, например растворителями. Эпитоп обычно содержит по меньшей мере приблизительно 3 и более часто по меньшей мере приблизительно 5, по меньшей мере приблизительно 6, по

меньшей мере приблизительно 7 или приблизительно 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Способы определения пространственной конформации эпитопов включают, например, рентгенокристаллографию и двумерный ядерный магнитный резонанс. (См., например, Epitope Mapping Protocols, in *Methods in Molecular Biology*, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996).

[65] Антитела, которые распознают одинаковые или перекрывающиеся эпитопы, можно идентифицировать с помощью простого иммуноанализа, показывающего способность одного антитела конкурировать с другим антителом за связывание с антигеном-мишенью. Эпитоп антитела также можно определить с помощью рентгенокристаллографии антитела, связанного со своим антигеном для идентификации контактирующих остатков.

[66] Альтернативно, два антитела имеют одинаковый эпитоп, если все аминокислотные мутации антигена, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого (при условии, что такие мутации не производят глобального изменения структуры антигена). Два антитела имеют перекрывающиеся эпитопы, если некоторые аминокислотные мутации, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого антитела.

[67] Конкуренцию между антителами можно определить с помощью анализа, в котором тестируемое антитело ингибирует специфическое связывание эталонного антитела с общим антигеном (см., например, Junghans et al. *Cancer Res.* 50: 1495, 1990). Тестируемое антитело конкурирует с эталонным антителом, если избыток тестируемых антител ингибирует связывание эталонного антитела.

[68] Антитела, идентифицированные с помощью конкурентного анализа (конкурирующие антитела), включают антитела, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, и антитела, которые связываются с соседним эпитопом, в достаточной степени проксимальным относительно эпитопа, связанного эталонным антителом, для возникновения стерических затруднений. Антитела, идентифицированные с помощью конкурентного анализа, также включают антитела, которые непрямо конкурируют с эталонным антителом, вызывая конформационное изменение белка-мишени, предотвращая за счет этого связывание эталонного антитела с другим эпитопом, нежели эпитоп, связанный тестируемым антителом.

[69] Эффекторная функция антитела относится к функции, вызываемой Fc-областью Ig. Такими функциями могут быть, например антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) или комплементзависимая цитотоксичность (CDC). На такую функцию может влиять, например, связывание Fc-области с Fc-рецептором на иммунной клетке с фагоцитарной или литической активностью или связывание Fc-области с компонентами системы комплемента. Обычно, эффект (эффекты), опосредованные Fc-связывающими клетками или компонентами комплемента, приводят к ингибированию и/или истощению LIV1-

направленных клеток. Fc-области антител могут привлекать экспрессирующие Fc-рецептор (FcR) клетки и помещать их рядом с покрытыми антителами клетками-мишенями. Клетки, экспрессирующие поверхностный FcR для IgG, включая FcγRIII (CD16), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD64), могут выступать в качестве эффекторных клеток с разрушением покрытых IgG клеток. Такие эффекторные клетки включают моноциты, макрофаги, натуральные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и эозинофилы. Взаимодействие FcγR с IgG активирует ADCC или ADCP. ADCC опосредовано CD16+ эффекторными клетками через секрецию мембранных порообразующих белков и протеаз, тогда как фагоцитоз опосредован CD32+ и CD64+ эффекторными клетками (см. *Fundamental Immunology*, 4th ed., Paul ed., Lippincott-Raven, N.Y., 1997, Chapters 3, 17 and 30; Uchida et al., *J. Exp. Med.* 199:1659-69, 2004; Akewanlop et al., *Cancer Res.* 61:4061-65, 2001; Watanabe et al., *Breast Cancer Res. Treat.* 53: 199-207, 1999).

[70] В дополнение к ADCC и ADCP Fc-области связанных с клетками антител также могут активировать классический путь комплемента для индукции CDC. C1q системы комплемента связывается с Fc-областями антител, когда они образуют комплекс с антигенами. Связывание C1q со связанными с клетками антителами может запускать каскад событий, включающий протеолитическую активацию C4 и C2 для создания конвертазы C3. Расщепление C3 до C3b конвертазой C3 обеспечивает активацию концевых компонентов комплемента, включая C5b, C6, C7, C8 и C9. В совокупности эти белки образуют поры мембраноатакующего комплекса на покрытых антителами клетках. Эти поры нарушают целостность клеточной мембраны, убивая клетку-мишень (см. *Immunobiology*, 6th ed., Janeway et al, Garland Science, N. Y., 2005, Chapter 2).

[71] Термин «антителозависимая клеточная цитотоксичность» или «ADCC» относится к механизму индукции гибели клеток, который зависит от взаимодействия покрытых антителами клеток-мишеней с иммунными клетками, обладающими литической активностью (также называемыми эффекторными клетками). Такие эффекторные клетки включают натуральные клетки-киллеры, моноциты/макрофаги и нейтрофилы. Эффекторные клетки прикрепляются к Fc-области Ig, связанного с клетками-мишенями через их сайты связывания антигена. Гибель покрытых антителами клеток-мишеней проходит в результате активности эффекторных клеток. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления IgG1 антитело к LIV1 согласно изобретению опосредует равную или увеличенную ADCC по сравнению с исходным антителом и/или по сравнению с IgG3 антителом к LIV1.

[72] Термин «антителозависимый клеточный фагоцитоз» или «ADCP» относится к процессу, посредством которого происходит интернализация покрытых антителами клеток, либо целиком, либо частично, иммунными клетками фагоцитами (например макрофагами, нейтрофилами и/или дендритными клетками), которые связываются с Fc-областью Ig. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления IgG1 антитело к LIV1 согласно изобретению опосредует равный или увеличенный ADCP по сравнению с исходным антителом и/или по сравнению с IgG3 антителом к LIV1.

[73] Термин «комплементзависимая цитотоксичность» или «CDC» относится к механизму индукции гибели клеток, в котором Fc-область связанного с мишенью антитела активирует ряд ферментативных реакций, завершающихся образованием отверстий в мембране клетки-мишени.

[74] Обычно комплексы антиген-антитело, такие как комплексы на покрытых антителами клетках-мишенях, связывают и активируют компонент C1q комплемента, который, в свою очередь, активирует каскад комплемента, ведущий к гибели клетки-мишени. Активация комплемента также может приводить к размещению компонентов комплемента на поверхности клетки-мишени, что облегчает ADCC за счет связывающих комплемент рецепторов (например CR3) на лейкоцитах.

[75] «Цитотоксический эффект» относится к истощению, устранению и/или гибели клетки-мишени. «цитотоксическое средство» относится к соединению, которое оказывает на клетку цитотоксический эффект, опосредуя за счет этого истощение, устранение и/или гибель клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическое средство конъюгировано с антителом, или его вводят в комбинации с антителом. Подходящие цитотоксические средства описаны дальше в настоящем описании.

[76] «Цитостатическое действие» относится к ингибированию пролиферации клеток. «Цитостатическое средство» относится к соединению, которое оказывает на клетку цитостатическое действие, опосредуя за счет этого ингибирование роста и/или размножение конкретного типа клеток и/или подгруппы клеток. Подходящие цитостатические средства описаны дальше в настоящем описании.

[77] Термин «пациент» или «субъект» включает человека и других субъектов млекопитающих, таких как не являющиеся людьми приматы, кролики, крысы, мыши и тому подобное, и их трансгенные виды, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечение.

[78] Термин «эффективное количество» в контексте лечения заболевания с экспрессией LIV1 путем введения антител к LIV1 или их антигенсвязывающих фрагментов (например LIV1-ADC), описанных в настоящем описании, относится к количеству таких антител или их антигенсвязывающих фрагментов, достаточному для ингибирования появления или ослабления одного или нескольких симптомов связанного с LIV1 заболевания (например экспрессирующего LIV1 рака). Эффективное количество антител вводят по «эффективной схеме». Термин «эффективная схема» относится к комбинации количества вводимых антител и кратности приема, достаточной для проведения профилактического или терапевтического лечения заболевания (например профилактического или терапевтического лечения экспрессирующего LIV1 рака).

[79] Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или заслуживающий одобрения регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для использования у животных и, в частности, у людей. Термин «фармацевтически совместимый ингредиент» относится к фармацевтически приемлемому

разбавителю, адьюванту, вспомогательному средству или несущей среде, с которой составлено антитело к LIV1 (например LIV1-ADC).

[80] Фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям. Иллюстративные соли включают соли сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензенсульфонат, *p*-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен бис-(2 гидрокси-3-нафтоат). фармацевтически приемлемая соль может дополнительно содержать дополнительную молекулу, такую как, например, ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. Случаи, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[81] «Терапия на основе платины» относится к лечению средством на основе платины. «средство на основе платины» относится к молекуле или композиции, содержащей молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платину, и используемый в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. Средства на основе платины обычно ингибируют синтез ДНК, и некоторые обладают алкилирующей активностью. Средства на основе платины включают средства, которые в настоящее время используют в качестве части химиотерапевтической схемы, средства, которые разрабатывают в настоящее время, и средства, который могут быть разработаны в будущем.

[82] Если из контекста не ясно иное, когда значение выражено как «приблизительно» *X* или «примерно» *X*, указанное значение *X* следует понимать с точностью до $\pm 10\%$.

[83] Сольваты в контексте изобретения представляют собой такие формы соединений согласно изобретению, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии за счет координации с молекулами растворителя. Гидраты являются одной конкретной формой сольватов, в которой происходит координация с водой. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления сольваты в контексте настоящего изобретения представляют собой гидраты.

II. Антитела к LIV1, Антигенсвязывающие фрагменты и Конъюгаты антитела-лекарственные средства

[84] Настоящее изобретение относится к выделенным, рекомбинантным и/или синтетическим антителам человека, примата, грызуна, млекопитающего, химерным,

гуманизированным и/или CDR-привитым антителам и их антигенсвязывающим фрагментам и конъюгатам антитела-лекарственные средства (например LIV1-ADC), а также композициям и молекулам нуклеиновых кислот, содержащим по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере часть одной молекулы антитела. Настоящее изобретение дополнительно включает, но без ограничения, способы получения и применения таких нуклеиновых кислот и антител, включая диагностические и терапевтические композиции, способы и устройства. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления изобретение относится к гуманизированным IgG1 антителам к LIV1. В других иллюстративных вариантах осуществления изобретение относится к гуманизированным конъюгатам IgG1 антитела к LIV1-лекарственные средства.

[85] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к конъюгату антитело-лекарственное средство для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело, конъюгированное с ауристатином. В некоторых вариантах осуществления ауристин представляет собой монометилауристин. В некоторых вариантах осуществления монометилауристин представляет собой монометилауристин E.

[86] Если не указано иное, конъюгат антитело к LIV1-лекарственное средство (то есть LIV1-ADC) содержит антитело, специфическое к белку LIV1 человека, конъюгированное с цитотоксическим средством.

[87] SGN-LIV1A представляет собой гуманизированное антитело к LIV1 (также называемое hLIV22), конъюгированное с монометилауристатином E (MMAE) посредством расщепляемого протеазой линкера (то есть линкера валин-цитруллин). При связывании с экспрессирующей LIV1 клеткой SGN-LIV1A интернализируется и высвобождает MMAE, который разрушает микротубулин и индуцирует апоптоз. SGN-LIV1A также известно как ладиратузумаб ведотин.

[88] SGN-LIV1A представляет собой гуманизированную форму мышинового антитела BR2-22a, описанного в патенте США № 9228026. Способы получения антитела SGN-LIV1A также раскрыты в патенте США № 9228026, который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

[89] Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи SGN-LIV1A представлена в настоящем описании как SEQ ID NO: 1. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи SGN-LIV1A представлена в настоящем описании как SEQ ID NO: 2. Синтез и конъюгация линкера лекарственного средства vsMMAE (показано ниже; также обозначено 1006) дополнительно описаны в патенте США № 9228026 и публикации патента США № 2005/0238649, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

Таблица 1. HCVR SGN-LIV1A (SEQ ID NO: 1).

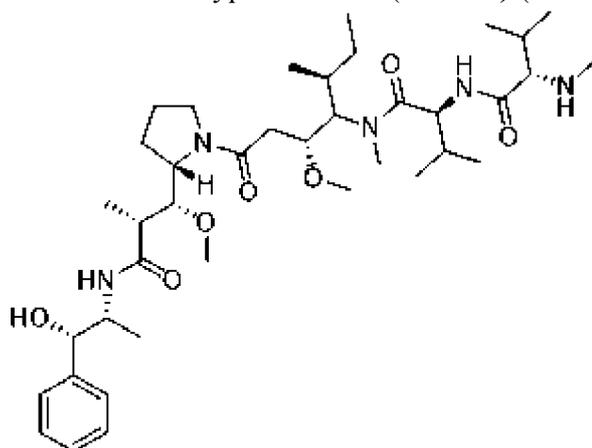
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly AlaSer Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Thr Ile Glu Asp TyrTyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
--

Gln Gly Leu Glu Trp MetGly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Gly Pro Lys
 PheGln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala TyrMet Glu Leu Ser Arg
 Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr CysAla Val His Asn Ala His Tyr Gly Thr Trp Phe
 Ala Tyr Trp Gly GlnGly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

Таблица 2. LCVR SGN-LIV1A (SEQ ID NO: 2).

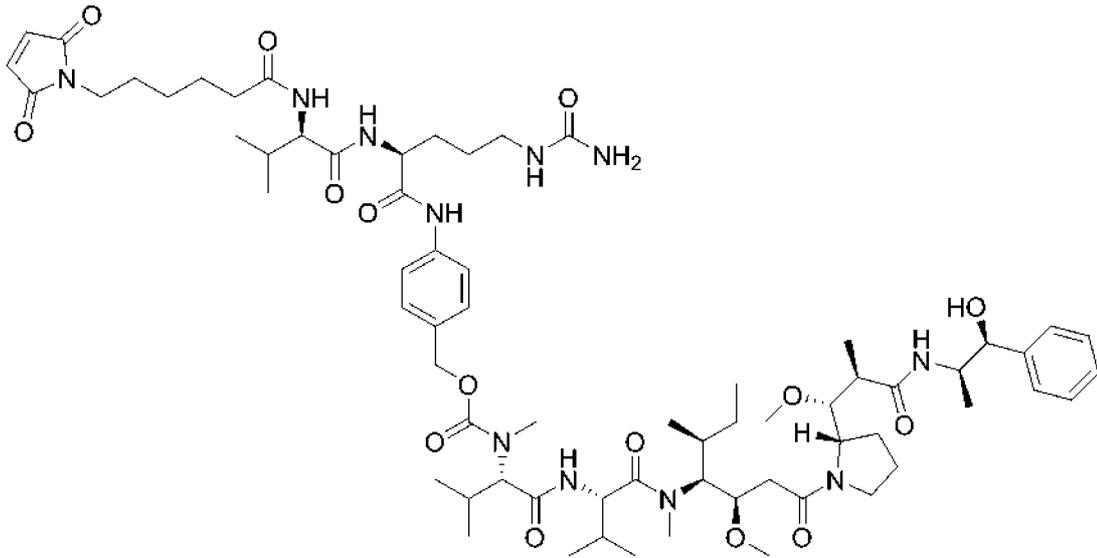
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu GlyGln Pro Ala Ser Ile
 Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His SerSer Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln
 Arg Pro Gly Gln SerPro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val ProAsp Arg
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys IleSer Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
 Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln GlySer His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 Ile LysArg

[90] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления LIV1-ADC содержит монометилауристин Е (ММАЕ) (PubChem CID: 53297465):



ММАЕ

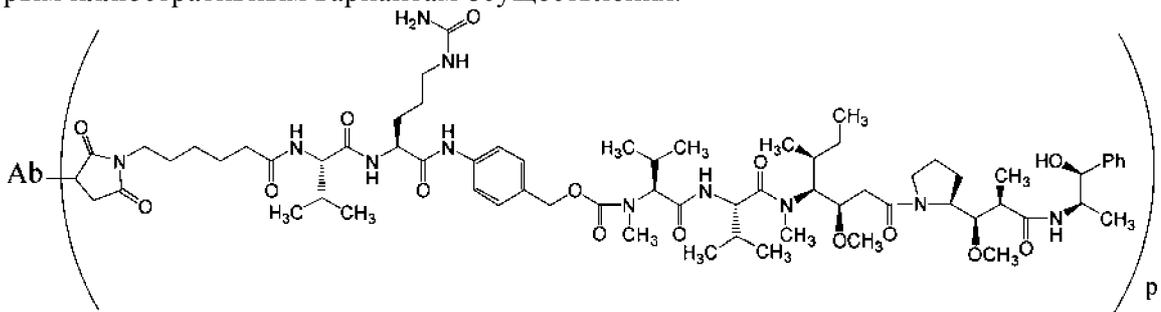
[91] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления LIV1-ADC содержит конъюгированный с ним vcMMAE. vcMMAE представляет собой конъюгат лекарственное средство-линкер для ADC с мощной противоопухолевой активностью, содержащий антимиотическое средство, MMAE, связанное посредством лизосомально расщепляемого дипептида валин-цитруллин (vc):



vcMMAE.

В патенте США № 9228026 раскрыты способы конъюгации vcMMAE с hLIV22.

[92] Ниже приведен конъюгат vcMMAE-антитело (например LIV1-ADC) согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления.



[93] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления представлен указанный выше конъюгат vcMMAE-антитело (например LIV1-ADC), где Ab может представлять собой антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например hLIV22), и где p может быть любым целым числом от приблизительно 1 до приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления представлен указанный выше конъюгат vcMMAE-антитело (например LIV1-ADC), где Ab может представлять собой антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например hLIV22), и где p составляет 1, отображающее соотношение vcMMAE и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, равное 1. В некоторых вариантах осуществления представлен указанный выше конъюгат vcMMAE-антитело (например LIV1-ADC), где Ab может представлять собой антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например hLIV22), и где p составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, отображающее соотношение vcMMAE и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (также известное как «соотношение лекарственного средства и антитела» или «DAR»), составляющее 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, соответственно. соответственно, в некоторых вариантах осуществления представлен указанный выше конъюгат vcMMAE-антитело

(например LIV1-ADC), причем соотношение $vсMMAE$ и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления представлен указанный выше конъюгат $vсMMAE$ -антитело (например LIV1-ADC), где Ab может представлять собой антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например hLIV22), и где p составляет 4, отображающее соотношение $vсMMAE$ и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, равное 4. соответственно, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления представлен указанный выше конъюгат $vсMMAE$ -антитело (например LIV1-ADC), причем соотношение $vсMMAE$ и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет 4.

[94] SGN-LIV1A можно вводить субъектам на уровне, который ингибирует рост раковых клеток и который в то же время может переносить субъект.

[95] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR из HCVR согласно SEQ ID NO: 1 и/или CDR из LCVR согласно SEQ ID NO: 2. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCVR согласно SEQ ID NO: 1 и/или LCVR согласно SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пару HCVR/LCVR SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCVR, которая имеет по меньшей мере приблизительно 80% гомологию или идентичность (например 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) с SEQ ID NO: 1, и/или содержит LCVR, которая имеет по меньшей мере приблизительно 80% гомологию или идентичность (например 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) с SEQ ID NO: 2.

[96] Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты и конъюгаты антитела-лекарственные средства, описанные в настоящем описании (например антитела к LIV1 или LIV1-ADC), могут экспрессироваться в модифицированном виде. Например, для улучшения стабильности и персистенности в клетке-хозяине во время очистки или во время последующей обработки и хранения к N-концу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитела-лекарственные средства (например LIV1-ADC) можно добавить область дополнительных аминокислот, в частности заряженных аминокислот. Также для облегчения очистки к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту или конъюгатам антитела-лекарственные средства (например LIV1-ADC) согласно настоящему изобретению можно добавить пептидные фрагменты. Такие области можно удалять перед окончательным получением молекулы антитела или по меньшей мере одного его фрагмента. Такие способы описаны во многих стандартных лабораторных руководствах, таких как Sambrook, *supra*; Ausubel, et al. ed. *Current Protocols In Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. NY, N.Y. (1987-2001).

[97] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты или конъюгаты антитела-

лекарственные средства (например антитела к LIV1 или LIV1-ADC), описанные в настоящем описании, обычно связывают антиген-мишень (например LIV1) с константой равновесного связывания приблизительно ≤ 1 мкМ, например приблизительно ≤ 100 нМ, приблизительно ≤ 10 нМ или приблизительно ≤ 1 нМ, при измерении с использованием стандартных анализов связывания, например анализа связывания на основе Biacore.

[98] Молекулы антител согласно настоящему изобретению можно охарактеризовать в сравнении с эталонным антителом к LIV1, например BR2-22a. Антитело BR2-22a описано в U.S. 8591863 и доступно на коммерческой основе в Американской коллекции типовых культур.

Конъюгаты антитела-лекарственные средства

[99] В некоторых вариантах осуществления антитела согласно изобретению (например антитела к LIV1) могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием конъюгатов антитела-лекарственные средства (ADC). иллюстративным антителом к LIV1-ADC является SGN-LIV1A. Конкретные ADC могут содержать цитотоксические средства (например химиотерапевтические средства), пролекарства преобразующие ферменты, радиоактивные изотопы или соединения или токсины (эти фрагменты все вместе называются терапевтическое средство). Например, ADC может быть конъюгирован с цитотоксическим средством, таким как химиотерапевтическое средство или токсин (например цитостатическое или цитолитическое средство, такое как, например, абрин, ризин А, экзотоксин *Pseudomonas* или дифтерийный токсин). Примеры подходящих классов цитотоксических средств включают, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК, ингибиторы репликации ДНК, сенсibilизаторы химиотерапии, алкилирующие ДНК средства и ингибиторы тубулина. Другие иллюстративные классы цитотоксических средства включают антрациклины, ауристатины, камптотецины, дуокармицины, этопозиды, майтанзиноиды и алкалоиды барвинка. Некоторые иллюстративные цитотоксические средства включают ауристатины (например ауристин Т, ауристин Е, АРР, монометилауристин F (ММАF), липофильный монометилауристин F, монометилауристин Е (ММАЕ)), вещества, связывающие малую бороздку ДНК (например энедины и лекситропсины), дуокармицины, таксаны (например паклитаксел и доцетаксел), алкалоиды барвинка, ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPTi), тубулизин М, доксорубицин, морфолино-доксорубицин и цианоморфолино-доксорубицин.

[100] Цитотоксическое средство может быть химиотерапевтическим, таким как, например, доксорубицин, паклитаксел, мелфалан, алкалоиды барвинка, метотрексат, митомицин С или этопозид. Средство также может представлять собой аналог СС-1065, калихимицин, майтанзин, аналог доластатина 10, ризоксин или палитоксин.

[101] Цитотоксическим средством также может быть ауристин. Ауристин может быть производным ауристина Е, например сложным эфиром, образованным между ауристином Е и кетокислотой. Например, ауристин Е можно вводить в реакцию с парацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и

AEVB, соответственно. Другие типичные ауристатинны включают ауристатин Т, АFР, ММАF и ММАЕ. синтез и структура различных ауристатинов описаны, например, в US 2005-0238649 и US2006-0074008.

[102] Цитотоксическое средство может представлять собой средство, связывающееся с малой бороздкой ДНК. (См., например, патент США № 6130237). Например, средство, связывающееся с малой бороздкой, может представлять собой соединение СВI или ендиин (например калихимидин).

[103] Цитотоксическим или цитостатическим средством может быть анти tubулиновое средство. Примеры анти tubулиновых средств включают таксаны (например, Taxol® (паклитаксел), Taxotere® (доцетаксел)), Т67 (Tularik), алкилоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин) и ауристатинны (например ауристатин Е, АFР, ммАF, ММАЕ, АЕВ, АЕVB). Другие подходящие анти tubулиновые средства включают, например, производные баккатина, аналоги таксана (например эпотилон А и В), нокодазол, колхицин и колчимид, эстрамустин, криптофизины, цемадотин, майтансиноиды, комбретастатины, дискодермоид и элеутробин.

[104] Цитотоксическое средство может представлять собой майтансиноид, другую группу анти tubулиновых средств (например DM1, DM2, DM3, DM4). Например, майтансиноид может представлять собой майтанзин или майтанзин, содержащий линкер лекарственного средства, такой как DM-1 или DM-4 (ImmunoGen, Inc.; см. также Chari et al., 1992, Cancer Res.).

[105] ADC может быть конъюгирован с ферментом, преобразующим пролекарство. Фермент, преобразующий пролекарство, может быть рекомбинантно слит с антителом или химически конъюгирован с ним с использованием известных способов. Примерами ферментов, преобразующих пролекарства, являются карбоксипептидаза G2, бета-глюкуронидаза, пенициллин-V-амидаза, пенициллин-G-амидаза, β-лактамаза, β-глюкозидаза, нитроредуктаза и карбоксипептидаза А.

[106] Методы конъюгации терапевтических средств с белками и, в частности, с антителами, хорошо известны. (См., например, Alley et al., Current Opinion in Chemical Biology 2010 14: 1-9; Senter, Cancer J., 2008, 14(3): 154-169.) Терапевтическое средство может быть конъюгировано таким образом, что снижает его активность, если только оно не отщепляется от антитела (например, путем гидролиза, протеолитической деградации или с помощью расщепляющего средства). В некоторых аспектах терапевтическое средство присоединено к антителу с помощью расщепляемого линкера, который чувствителен к расщеплению во внутриклеточной среде раковой клетки, экспрессирующей LIV1, но практически нечувствителен к внеклеточной среде, так что конъюгат отщепляется от антитела, когда оно интернализуется экспрессирующей LIV1 раковой клеткой (например, в эндосомах или, например, благодаря чувствительности к рН или чувствительности к протеазе, в лизосомальной среде или в кавеоларной среде). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство также может быть

присоединено к антителу с помощью нерасщепляемого линкера.

[107] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления ADC может содержать линкерную область между цитотоксическим или цитостатическим средством и антителом. Как отмечалось выше, обычно линкер может расщепляться во внутриклеточных условиях, так что расщепление линкера высвобождает терапевтическое средство из антитела во внутриклеточной среде (например, внутри лизосомы, или эндосомы, или кавеолы). Линкер может быть, например, пептидильным линкером, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или протеазой, включая лизосомальную или эндосомальную протеазу. Расщепляющие средства могут включать катепсины В и D и плазмин (см., например, Dubowchik and Walker, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123, 1999). Наиболее типичными являются пептидильные линкеры, которые расщепляются ферментами, присутствующими в клетках, экспрессирующих LIV1. Например, можно использовать пептидильный линкер, расщепляемый тиол-зависимой протеазой катепсин-В, которая в высокой степени экспрессируется в раковой ткани (например, линкер, содержащий пептид Phe-Leu или Val-Cit).

[108] Расщепляемый линкер может быть чувствительным к pH, то есть чувствительным к гидролизу при некоторых значениях pH. Обычно, чувствительный к pH линкер гидролизуется в кислых условиях. Например, можно использовать кислотолабильный линкер, который гидролизуется в лизосоме (например, гидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, цис-аконитамид, ортоэфир, ацеталь, кеталь и тому подобное). (См., например, патенты США № 5122368; 5824805; 5622929; Dubowchik and Walker, *Pharm. Therapeutics* 83:67-123, 1999; Neville et al., *Biol. Chem.* 264: 14653-14661, 1989). Такие линкеры относительно стабильны в условиях нейтрального pH, например, в крови, но нестабильны при pH ниже 5,5 или 5,0, приблизительноном pH лизосомы.

[109] Другие линкеры расщепляются в восстанавливающих условиях (например дисульфидный линкер). Дисульфидные линкеры включают линкеры, которые могут быть образованы с использованием SATA (N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат), SPDP (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат), SPDB (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)бутират) и SMPT (N-сукцинимидил-оксикарбонил-альфа-метил-альфа-(2-пиридил-дитио)толуол), SPDB и SMPT. (См., например, Thorpe et al., *Cancer Res.* 47:5924-5931, 1987; Wawrzynczak et al., *In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer* (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. См. также патент США № 4880935).

[110] Линкер также может представлять собой малонатный линкер (Johnson et al. *AntiCancer Res.* 15: 1387-93, 1995), малеимидобензоильный линкер (Lau et al. *Bioorg-Med-Chem.* 3: 1299-1304, 1995) или аналог 3'-N-амида (Lau et al. *Bioorg-Med-Chem.* 3: 1305-12, 1995).

[111] Линкер также может представлять собой нерасщепляемый линкер, такой как малеимидо-алкиленовый или малеимидо-арильный линкер, который непосредственно прикреплен к терапевтическому средству и высвобождается в результате

протеолитической деградации антитела.

[112] Обычно линкер практически не чувствителен к внеклеточной среде, что означает, что не более приблизительно 20%, обычно не более приблизительно 15%, более часто не более приблизительно 10% и еще более часто не более приблизительно 5%, не более приблизительно 3% или не более приблизительно 1% линкеров в образце ADC расщепляются, когда ADC находится во внеклеточной среде (например в плазме). Является ли линкер практически не чувствительным к внеклеточной среде можно определить, например путем независимой инкубации с плазмой как (а) ADC («образец ADC») так и (b) равного молярного количества неконъюгированного антитела или терапевтического средства («контрольный образец») в течение заданного периода времени (например 2, 4, 8, 16 или 24 часов), а затем сравнения количества неконъюгированного антитела или терапевтического средства, присутствующего в образце ADC с количеством, присутствующим в контрольном образце, при измерении, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[113] Линкер также может способствовать клеточной интернализации, например, при конъюгации с терапевтическим средством (то есть в среде фрагмента линкер-терапевтическое средство ADC или производного ADC, описанного в настоящем описании). Альтернативно, линкер может способствовать клеточной интернализации при конъюгации как с терапевтическим средством, так и с антителом (то есть в среде ADC, описанный в настоящем описании).

[114] Антитело (например антитело к LIV1) может быть конъюгировано с линкером посредством гетероатома антитела. Эти гетероатомы могут присутствовать на антителе в его естественном состоянии или могут быть введены в антитело (например антитело к LIV1). В некоторых аспектах антитело (например антитело к LIV1) будет конъюгировано с линкером посредством атома серы остатка цистеина. Способы конъюгации линкера и линкеров лекарственных средств с антителами известны в данной области.

[115] Иллюстративные конъюгаты антитела-лекарственные средства включают конъюгаты антитела-лекарственные средства на основе ауристатина, что означает, что лекарственным компонентом является лекарственное средство на основе ауристатина. Ауристатины связывают тубулин, как было показано препятствуют динамике микротрубочек, ядерному и клеточному делению и обладают противораковой активностью. Обычно конъюгат антитело-лекарственное средство на основе ауристатина содержит линкер между лекарственным средством на основе ауристатина и антителом (например антителом к LIV1). Линкером может быть, например, расщепляемый линкер (например пептидильный линкер) или нерасщепляемый линкер (например линкер, высвобождаемый при деградации антитела). Ауристатины включают MMAF и MMAE. синтез и структура иллюстративных ауристатинов описаны в патентах США №№ 7659241, 7498298, 7968687 и публикация патентов США №№ 2009/0111756 и 2009/0018086, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посредством

ссылки и для всех целей.

[116] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) и могут иметь отношение фрагментов лекарственного средства к антителу от приблизительно 1 до приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например антитело к LIV1) могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием ADC и могут иметь отношение фрагментов лекарственного средства к антителу от приблизительно 2 до приблизительно 5. В некоторых вариантах осуществления отношение фрагментов лекарственного средства к антителу составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием ADC и имеют отношение фрагментов лекарственного средства к антителу приблизительно 4. В некоторых вариантах осуществления среднее количество фрагментов лекарственного средства per антитело в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 1 до приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления среднее количество фрагментов лекарственного средства на антитело в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. Способы определения отношения фрагментов лекарственного средства к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту ADC хорошо известны специалистам в данной области.

III. Терапевтическое Применение

[117] Изобретение относится к способам лечения заболеваний, ассоциированных с клетками, которые экспрессируют LIV1, например рака. В одном аспекте изобретение относится к применению гуманизированных антител к LIV1 и их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов (например конъюгатов антитела к LIV1-лекарственные средства (LIV1-ADC) для лечения такого рака, как солидные опухоли, такие как, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода). В одном аспекте изобретение относится к применению гуманизированных антител к LIV1 и их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов (например конъюгатов антитела к LIV1-лекарственные средства (LIV1-ADC) для лечения такого рака, как рак молочной железы.

[118] В рамках настоящего изобретения термины «субъект» и «пациент» относятся к организмам, подлежащим лечению способами согласно настоящему изобретению. Такие организмы предпочтительно включают, но без ограничения, млекопитающих (например мышинных, обезьян, лошадей, крупного рогатого скота, свиней, псовых, кошачьих и тому подобное) и более предпочтительно включают людей. В рамках настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» и «обработка» включают любой эффект, например

ослабление, уменьшение, модулирование, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и тому подобное или облегчению симптома, такого как, например, уменьшение количества раковых клеток, уменьшение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования опухоли или роста опухоли.

[119] Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами (см. W.A.Weber, J. Null. *Med.* 50:1S-10S (2009); Eisenhauer et al., см. Выше). В некоторых типичных вариантах осуществления ответ на антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) оценивают с использованием критериев RECIST 1.1. В некоторых вариантах осуществления лечение, достигаемое терапевтически эффективным количеством, представляет собой любой из частичного ответа (PR), полного ответа (CR), выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS), объективного ответа (OR) или общей выживаемости (OS). Схема лечения описанной в настоящем описании терапии, эффективная для лечения онкологического больного, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст и вес пациента, а также от способности терапии вызывать противораковый ответ у субъекта. Хотя вариант осуществления способа лечения, лекарственных средств и вариантов применения согласно настоящему изобретению может быть неэффективен для достижения положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, он должен быть эффективным для статистически значимого числа субъектов, что определяют с помощью любого статистического теста, известного в данной области, такого как t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , U-критерий по Манну и Уитни, критерий Крускала-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхиера-Терпстра и критерий Уилкоксона.

[120] В рамках настоящего изобретения «критерии ответа RECIST 1.1» означает определения, изложенные в Eisenhauer et al., E. A. et al., *Eur. J Cancer* 45:228-247 (2009) для целевых поражений или нецелевых поражений, в зависимости от ситуации, в которой измеряют ответ.

[121] «Опухоль» применительно к субъекту, у которого диагностирован или подозревается рак (например, солидный рак или рак молочной железы), относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или массе ткани любого размера.

[122] «Опухолевая нагрузка», также называемая «опухолевой массой», относится к общему количеству опухолевого материала, распределенного по всему телу. Опухолевая нагрузка относится к общему количеству раковых клеток или общему размеру опухоли (опухолей) по всему телу, включая лимфатические узлы и узкие кости. Опухолевая нагрузка может быть определена различными способами, известными в данной области, такими как, например, измерение размеров опухоли (опухолей) при удалении у субъекта, например, с помощью штангенциркуля, или во время нахождения в организме с использованием методов визуализации, например, УЗИ, сканирование костей,

компьютерная томография (СТ) или магнитно-резонансная томография (MRI).

[123] Термин «размер опухоли» относится к общему размеру опухоли, который можно измерить как длину и ширину опухоли. Размер опухоли можно определить различными способами, известными в данной области, такими как, например, путем измерения размеров опухоли (опухолей) при удалении у субъекта, например, с помощью штангенциркуля, или во время нахождения в организме с использованием методов визуализации, например, сканирования костей, ультразвука, СТ или MRI.

[124] В рамках настоящего изобретения термин «эффективное количество» относится к количеству соединения (например антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство), достаточному для получения полезных или нужных результатов. Эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) можно вводить в виде одного или нескольких введений, применений или доз, и оно не предназначено для ограничения конкретным составом или путем введения. Обычно терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,2 мг/кг до 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления максимальная доза составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 2,8 мг/кг с максимальной дозой приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 3,0 мг/кг массы тела субъекта с максимальной дозой приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,75 мг/кг до 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 3,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) находится в диапазоне от 1,0 мг/кг до 2,5 мг/кг массы тела

или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) составляет 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) составляет приблизительно 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антител или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) составляет 2,5 мг/кг массы тела субъекта. Вводимую дозу можно менять в зависимости от таких известных факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его режима, и пути введения; возраст, здоровье и масса получателя; тип и степень заболевания или показание для лечения, характер и степень симптомов, вид сопутствующего лечения, частота лечения и требуемый результат. Начальная доза может быть увеличена выше верхнего уровня, чтобы быстро обеспечить нужный уровень в крови или уровень в ткани. Альтернативно, начальная доза может быть меньше оптимальной, а суточную дозу можно постепенно увеличивать во время курса лечения. Частота приема лекарственного средства может меняться в зависимости от таких факторов, как путь введения, величина дозы, период полувыведения антитела из сыворотки и подлежащее лечению заболевание. Иллюстративная частота приема лекарственного средства составляет один раз в день, один раз в неделю, один раз в две недели и один раз в три недели. Составление лекарственных составов на основе моноклональных антител находится в рамках обычного опыта в данной области. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело лиофилизируют, а затем восстанавливают в забуференном солевом растворе во время введения.

[125] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят пациенту, у которого не удалось достичь устойчивого ответа после предыдущей терапии (например после неудачной или неэффективной терапии в виде системной противораковой терапии, которая не связана с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC)), то есть получал лечение рака.

[126] В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство, содержащее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанный выше, может быть предоставлено в виде жидкого состава или получено путем восстановления лиофилизированного порошка стерильной водой для инъекции перед использованием.

[127] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели или приблизительно один раз в месяц.

[128] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 21 день (± 2 дня) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе менее приблизительно 200 мг каждые 3 недели.

[129] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе менее приблизительно 100 мг каждую неделю.

[130] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе менее приблизительно 125 мг каждую неделю.

[131] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 21 день (± 2 дня) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной приблизительно 250 мг каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной 250 мг каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF). В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 200 мг и меньше или равной приблизительно 250 мг каждые 3 недели, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг каждые 3 недели, субъекту дополнительно вводят GCSF.

В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[132] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной приблизительно 100 мг каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной 100 мг каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF). В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 80 мг и меньше или равной приблизительно 100 мг каждую неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 80 мг и меньше или равной 100 мг каждую неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[133] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела к LIV1 или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной приблизительно 125 мг каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство

(например LIV1-ADC) используют в дозе меньше или равной 125 мг каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF). В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 100 мг и меньше или равной приблизительно 125 мг каждую неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 100 мг и меньше или равной 125 мг каждую неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[134] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в две недели, приблизительно один раз в три недели или приблизительно один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF). В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна приблизительно 200 мг и меньше или равна приблизительно 250 мг Q3W или Q21D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 200 мг и меньше или равна 250 мг, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[135] В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами приблизительно 7 дней (\pm 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления курс лечения включает введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) в дозе от

приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг массы тела субъекта два раза за трехнедельный цикл лечения на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения (D1 & D8 Q3W). Увеличение частоты введения конъюгата антитело-лекарственное средство, например путем использования еженедельного применения или введения в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения (D1 & D8 Q3W), может приводить к возможности введения более высоких общих доз и повышенной эффективности при потенциально минимальном ухудшении некоторых нежелательных явлений. Как показано в примерах, когда конъюгаты антитела-лекарственные средства вводят менее часто, например один раз в три недели, концентрация конъюгатов антитело-лекарственное средство с более высоким соотношением лекарственного средства и антитела (DAR) падает до нуля между дозами из-за быстрого клиренса. Более частое введение, например введение каждую неделю или в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения (D1 & D8 Q3W) может приводить к меньшим колебаниями от пика до минимума и поддерживать более высокие значения C_{trough} на протяжении всего курса лечения, что может улучшить эффективность лечения. Кроме того, отмена введения конъюгата антитело-лекарственное средство на D15 цикла лечения Q3W D1 & D8 обеспечивает гематологическое восстановление и может предотвратить задержку введения и отмену дозы.

[136] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 0,6 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 0,7 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 0,75 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 0,8 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 0,9 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,0 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,1 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,2 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,25 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,3 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,4 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,5 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,6 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,67 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,7 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,75 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день),

приблизительно 1,8 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), приблизительно 1,9 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день) и приблизительно 2,0 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день) и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее приблизительно 200 мг каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день).

[137] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 0,6 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 0,7 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 0,75 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 0,8 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 0,9 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,0 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,1 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,2 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,25 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,3 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,4 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,5 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,6 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,67 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,7 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,75 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,8 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день), 1,9 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день) и 2,0 мг/кг массы тела каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день) и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее приблизительно 200 мг каждую неделю или каждые 7 дней (± 1 день).

[138] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 0,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 1,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 1,25 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 1,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 1,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 2,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 2,25 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 2,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), приблизительно 2,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня) и приблизительно 3,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня) и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее

приблизительно 200 мг каждые 3 недели (± 3 дня). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения (D1 & D8 Q3W).

[139] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 0,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 1,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 1,25 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 1,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 1,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 2,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 2,25 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 2,5 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня), 2,75 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня) и 3,0 мг/кг массы тела два раза каждые три недели (± 3 дня) и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее приблизительно 200 мг каждые 3 недели (± 3 дня). В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения (D1 & D8 Q3W).

[140] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в виде монотерапии. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в комбинации с трастузумабом. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CTLA4, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек выбирают из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A ипилимумаба и тремелиумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является пембролизумаб.

[141] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака в клетке, ткани, органе, у животного или пациента. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидной опухоли у человека. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы у человека.

[142] В некоторых вариантах осуществления субъекту будут осуществлять

парентеральное введение, например внутривенную (IV) инфузию, лекарственного средства, содержащего антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC).

[143] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого состава в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела каждые три недели (Q3W, Q3wk) или каждый 21 день (Q21D), приблизительно 1,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 1,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,8 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 3,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 3,2 мг/кг массы тела Q3W или Q21D или приблизительно 3,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее приблизительно 200 мг Q3W или Q21D.

[144] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого состава в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела каждые три недели (Q3W) или каждый 21 день (Q21D), приблизительно 1,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 1,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 2,8 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 3,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, приблизительно 3,2 мг/кг массы тела Q3W или Q21D или приблизительно 3,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, меньше или равной приблизительно 250 мг Q3W или Q21D. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна приблизительно 200 мг и меньше или равна приблизительно 250 мг Q3W или Q21D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 200 мг и меньше или равна 250 мг Q3W или Q21D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[145] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого состава в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,25 мг/кг массы тела каждую неделю (Q1W,

Q1wk) или каждые 7 дней (Q7D), приблизительно 0,50 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 0,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,0 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,25 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D или приблизительно 1,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, менее приблизительно 100 мг Q1W или Q7D или менее приблизительно 125 мг Q1W или Q7D.

[146] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого состава в дозе, выбранной из группы, состоящей от приблизительно 0,25 мг/кг массы тела каждую неделю (Q1W) или каждые 7 дней (Q7D), приблизительно 0,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 0,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,0 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,25 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, приблизительно 1,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D или приблизительно 1,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D и максимальных эквивалентов любых из этих доз, таких как, например, меньше или равной приблизительно 100 мг Q1W или Q7D или менее приблизительно 125 мг Q1W или Q7D. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна приблизительно 80 мг и меньше или равной приблизительно 100 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 80 мг и меньше или равна 100 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна приблизительно 100 мг и меньше или равна приблизительно 125 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 100 мг и меньше или равна 125 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[147] В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) обеспечивают в дозе приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 191 мг, приблизительно

192 мг, приблизительно 193 мг, приблизительно 194 мг, приблизительно 195 мг, приблизительно 196 мг, приблизительно 197 мг, приблизительно 198 мг, приблизительно 199 мг или приблизительно 200 мг. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) обеспечивают в дозе менее приблизительно 200 мг, например в дозе приблизительно 200 мг, в дозе приблизительно 199 мг, приблизительно 198 мг, приблизительно 197 мг, приблизительно 196 мг, приблизительно 195 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 155 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 145 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 135 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 115 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 105 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 10 мг.

[148] В некоторых вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) обеспечивают в дозе приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 245 мг или приблизительно 250 мг. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) обеспечивают в дозе меньше или равной приблизительно 250 мг, например в дозе приблизительно 250 мг, в дозе приблизительно 245 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 235 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 225 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 215 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 205 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 195 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 155 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 145 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 135 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 115 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 105 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 50

мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 20 мг или приблизительно 10 мг.

[149] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) вводят в виде монотерапии. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CTLA4, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбирают из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A ипилимумаба и тремелиумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является пембролизумаб.

[150] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака в клетке, ткани, органе, у животного или пациента. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения солидных опухолей, таких как, например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода или рак молочной железы у человека. В конкретном иллюстративном варианте осуществления мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода или рак молочной железы является местнораспространенным или метастатическим.

[151] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не было ответа на лечение (например у субъекта наблюдалось прогрессирующее заболевание во время лечения). В некоторых вариантах осуществления субъект снова заболел после лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирующее заболевание после лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение, ранее назначенное субъекту, не представляло собой антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанный в настоящем описании.

[152] В некоторых видах мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и рака пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы имеются выявляемые уровни LIV1, измеренные либо на уровне белка

(например с помощью иммуноанализа с использованием одного из приведенных в качестве примера антител), либо на уровне мРНК. В некоторых вариантах осуществления при мелкоклеточном раке легкого, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточной карциноме головы и шеи, плоскоклеточной карциноме пищевода, аденокарциноме желудка и раке пищеводно-желудочного перехода или раке молочной железы имеются повышенные уровни LIV1 относительно нераковой ткани или клеток того же типа, например клеток или тканей легкого, сквамозных клеток, клеток или тканей пищевода, желудка и желудочно-пищеводных клеток или тканей, клеток или тканей молочной железы или других у одного и того же пациента. В других вариантах осуществления мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома желудка и рак пищеводно-желудочного перехода или рак молочной железы имеют аналогичные уровни LIV1 относительно нераковых клеток или тканей легкого, сквамозных клеток, клеток или тканей пищевода, желудка и желудочно-пищеводных клеток или тканей или ткани молочной железы или клеток молочной железы того же типа, например у одного и того же пациента.

[153] Иллюстративный уровень белка LIV1 при мелкоклеточном раке легкого, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточной карциноме головы и шеи, плоскоклеточной карциноме пищевода, аденокарциноме желудка и раке пищеводно-желудочного перехода или в клетках рака молочной железы, поддающийся лечению, составляет 5000-150000 белков LIV1 на клетку, хотя можно лечить рак молочной железы, связанный с более высокими или более низкими уровнями. Необязательно, перед проведением лечения измеряют уровни LIV1 (например уровни белка LIV1) при мелкоклеточном раке легкого, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточной карциноме головы и шеи, плоскоклеточной карциноме пищевода, аденокарциноме желудка и раке пищеводно-желудочного перехода или раке молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют LIV1.

A. Рак легкого

[154] Рак легкого остается ведущей причиной смертности от рака в США, по

оценкам в 2017 году было зарегистрировано более 155000 смертей. Лечение пациентов с ранней стадией заболевания с целью излечения включает хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию или комбинированный подход. Однако у большинства пациентов диагностируют заболевание на поздней стадии, которая обычно неизлечима. Немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) составляет до 80% всех случаев рака легкого. Среди подтипов NSCLC плоскоклеточная карцинома (SCC/NSCLC) составляет приблизительно 30% NSCLC. Системная терапия, используемая для терапии метастатических форм SCC/NSCLC, показала ограниченную пользу и направлена в первую очередь на продление выживаемости и поддержание качества жизни как можно дольше с минимизацией побочных эффектов, связанных с лечением. Лечение первой линии пациентов с SCC/NSCLC, опухоли которых не экспрессируют высокие уровни PD-L1, включает химиотерапевтическую комбинацию на основе платины, которая не содержит пеметрекседа, антител к VEGF или антител к EGFR (нецитумумаб) в комбинации с гемцитабином и цисплатином. Пациентам с окрашиванием опухолевых клеток на PD-L1 не менее чем 50% предлагают лечение первой линии пембролизумабом (ингибитором PD-1). Пациенты, у которых при первоначальном курсе лечения комбинированной химиотерапией заболевание прогрессирует, могут получать антитела к PD-1 или PD-L1, а комбинированная химиотерапия предусмотрена для пациентов, у которых заболевание прогрессирует после приема ингибиторов PD-1/L1. Срочно необходимы новые классы терапии, которые могут принести значительную пользу пациентам SCC/NSCLC.

[155] Изобретение относится к способу лечения рака легкого антителом к LIV1 или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанным в настоящем описании. В одном аспекте антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанные в настоящем описании, предназначены для использования в способе лечения рака легкого у субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал системную терапию мелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии мелкоклеточного рака легкого или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления субъект получал 1 линию системной терапии мелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления

более 85% клеток немелкоклеточного рака легкого имеют плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого представляет собой неплюскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую системную терапию немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии немелкоклеточного рака легкого или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикомплатина и сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является оксалиплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является недаплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является триплатина тетранитрат. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является фенантриплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является пикомплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является сатраплатин. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба (REGN2810). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. В некоторых вариантах осуществления субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является рак 3 или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек.

В. Рак головы и шеи

[156] Рак головы и шеи составляет приблизительно 3% случаев рака в США. По оценкам, в 2017 году было диагностировано более 63000 случаев и более 13000 пациентов умерли от этого заболевания. Хотя заражение вирусом папилломы человека (HPV), по-видимому, также способствует развитию рака головы и шеи, более 90-95% случаев рака

полости рта и носоглотки имеют плоскоклеточную гистологию. Пациентам с ранней стадией или локализованным заболеванием часто рекомендуют хирургическую резекцию, лучевую терапию и/или химиолучевую терапию. Для пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим заболеванием, которые не поддаются радикальной терапии, наиболее подходящими вариантами являются паллиативная химиотерапия, иммунотерапия и/или поддерживающая терапия. Курсы лечения на основе платины являются предпочтительным стандартом ухода и лечения пациентов с рецидивирующей или *de novo* метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (SCCHN). Цетуксимаб в комбинации с курсом лечения платиной/5-FU продемонстрировал клинически значимые преимущества по сравнению с монотерапией платиной/5-FU. Для пациентов с прогрессированием заболевания при лечении первой линии лечение второй линии включает химиотерапию одним средством, направленную терапию или ингибитор контрольных точек, такой как ниволумаб или пембролизумаб. В целом, у пациентов с SCCHN, у которых после комбинированной терапии первой линии с платиной с последующей терапией PD-1 второй линии заболевание прогрессирует, имеется большая неудовлетворенная медицинская потребность.

[157] Изобретение относится к способу лечения рака головы и шеи антителом к LIV1 или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанным в настоящем описании. В одном аспекте антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанные в настоящем описании, предназначены для использования в способе лечения рака головы и шеи у субъекта. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления более 85% клеток рака головы и шеи имеют плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую системную терапию рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака головы и шеи или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, недаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикомплатина и сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является оксалиплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является недаплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на

основе платины является триплатина тетранитрат. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является фенантриплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является пикомплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является сатраплатин. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаба (KEYTRUDA®, MK-3475), пидилизумаба (CT-011) и цемиплимаба (REGN2810). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба (TECENTRIQ®, MPDL3280A), авелумаба (BAVENCIO®), дурвалумаба и BMS-936559. В некоторых вариантах осуществления субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак головы и шеи представляет собой рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является рак 3 или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления раком головы и шеи является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек.

С. Рак пищевода

[158] Рак пищевода является шестой ведущей причиной смертности от рака во всем мире из-за его общего плохого прогноза. Глобальный стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости плоскоклеточной карциномой пищевода (ESCC) составляет 1,4-13,6 на 100000 человек. По оценкам, рак пищевода стал причиной 15690 смертей и 16940 новых случаев заболевания в США в 2016 году. У большинства пациентов наблюдается местнораспространенное или системное заболевание, и результаты остаются неудовлетворительными несмотря на успехи в лечении. Срочно необходимы более эффективные методы лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[159] Изобретение относится к способу лечения карциномы пищевода антителом к LIV1 или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанными в настоящем описании. В одном аспекте антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанные в настоящем описании, предназначены для использования в способе лечения карциномы пищевода у субъекта. В некоторых вариантах осуществления карцинома пищевода представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления карцинома пищевода имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления более 85% клеток пищевода имеют плоскоклеточную гистологию. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую системную терапию рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось

прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака пищевода или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления карцинома пищевода представляет собой рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является рак 3 или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления карциномой пищевода является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек.

D. Рак Желудка и пищеводно-желудочного перехода

[160] Рак желудка чаще всего вызывает заражение бактериями *Helicobacter pylori*. Приблизительно 90-95% случаев рака желудка составляют аденокарциномы. Рак желудка встречается в основном у взрослых (средний возраст при постановке диагноза: 69 года). Заболеваемость раком желудка составляет приблизительно 1 из 111. Общая за 5 лет относительная выживаемость всех людей с раком желудка в США составляет приблизительно 29%. Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода представляет собой рак нижней части пищевода. Заболеваемость аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода быстро растет в западных странах, возможности лечения ограничены, а общий прогноз крайне неблагоприятен.

[161] Изобретение относится к способу лечения рака желудка и пищеводно-желудочного перехода антителом к LIV1 или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанными в настоящем описании. В одном аспекте антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанные в настоящем описании, предназначены для использования в способе лечения рака желудка или пищеводно-желудочного перехода у субъекта. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления раком желудка является аденокарцинома желудка. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую системную терапию рака желудка. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака желудка или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, неаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикомплатина и сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины

является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является оксалиплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является надаплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является триплатина тетранитрат. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является фенантриплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является пикомплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является сатраплатин. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сверхэкспрессируется рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую направленную на HER2 терапию. В некоторых вариантах осуществления направленную на HER2 терапию выбирают из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, маргетуксимаба и нелипепимута-S. В некоторых вариантах осуществления субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака желудка. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак пищевода-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления раком пищевода-желудочного перехода является аденокарцинома пищевода-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую системную терапию рака пищевода-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака пищевода-желудочного перехода или после нее. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе платины выбрана из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина, надаплатина, триплатина тетранитрата, фенантриплатина, пикомплатина и сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является оксалиплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является надаплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является триплатина тетранитрат. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является фенантриплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является пикомплатин. В некоторых вариантах осуществления терапией на основе платины является сатраплатин. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сверхэкспрессируется рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2). В некоторых вариантах осуществления субъект получал предыдущую направленную на HER2 терапию. В некоторых вариантах осуществления направленную на HER2 терапию выбирают из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, маргетуксимаба и нелипепимута-S. В некоторых вариантах осуществления субъект

получал 1 линию предыдущей системной терапии рака пищеводно-желудочного перехода. В некоторых вариантах осуществления рак желудка или пищеводно-желудочного перехода представляет собой рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является рак 3 или 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления карциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода пищевода является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В конкретном варианте осуществления субъектом является человек.

Е. Рак молочной железы

[162] Рак молочной железы классифицируют на основе трех маркеров экспрессии белка: рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PgR) и сверхэкспрессии рецептора фактора роста HER2/neu. Гормональная терапия, включающая тамоксифен и ингибиторы ароматазы, может быть эффективной при лечении опухолей, которые экспрессируют рецепторы гормонов ER и PgR. Направленную на HER2 терапию используют для опухолей, которые экспрессируют HER2/neu; эти опухоли являются единственным классом рака молочной железы, который в настоящее время подходит для иммунотерапии. Для этих пациентов обычно используют неконъюгированные антитела, такие как герцептин или перьета, в комбинации с химиотерапией.

[163] Изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак молочной железы, антителами и их антигенсвязывающими фрагментами, и конъюгатами антитела-лекарственные средства. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак молочной железы, конъюгатами антитела-лекарственные средства. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело, конъюгированное с ауристатином. В некоторых вариантах осуществления ауристин представляет собой метилауристин. В некоторых вариантах осуществления метилауристин представляет собой метилауристин Е. В одном аспекте изобретение относится к способам лечения заболеваний, ассоциированных с клетками, которые экспрессируют LIV-1, например рака (например рака молочной железы, такого как местнораспространенный рак молочной железы или метастатический рак молочной железы). В результате, изобретение относится к способу лечения субъекта, например субъекта с раком молочной железы, с использованием антител к LIV1 и их антигенсвязывающих фрагментов, и конъюгатов антитела-лекарственные средства, описанных в настоящем описании. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества антител к LIV1 или композиции, содержащей антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления раком является рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком поздней стадии является метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления рак является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления рак является

местнораспространенным. В некоторых вариантах осуществления раком является рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одним или более терапевтическими средствами не является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одним или более терапевтическими средствами не является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одним или более терапевтическими средствами является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[164] Примером рака молочной железы является рак, который экспрессирует LIV1 в клетке, экспрессирующей рак (то есть экспрессирующий LIV1 рак). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления рак молочной железы выбран из группы, состоящей из карциномы, саркомы, филоидной опухоли, болезни Педжета и ангиосаркомы. Раком молочной железы может быть рак *in situ* (например протоковая карцинома *in situ* (DCIS), лобулярная карцинома *in situ* (LCIS) и тому подобное) или инвазивный/инфильтрующий рак (например инвазивная протоковая карцинома (IDC), инвазивная лобулярная карцинома (ILC), воспалительный рак молочной железы (IBC) и тому подобное).

[165] Рак молочной железы может иметь следующие характеристики: рецептор эстрогена-положительный (ER+); рецептор эстрогена-отрицательный (ER-); рецептор прогестерона-положительный (PR+); рецептор прогестерона-отрицательный (PR-); положительный по рецептору гормона (HR+); отрицательный по рецептору гормона (HR-); сверхэкспрессирующий ген HER2 (HER2+); ген HER2 дикого типа или его недостаточная экспрессия (HER2-); группа 1 (люминальный A), то есть ER+/PR+/HER2-; группа 2 (люминальный B), то есть ER+/PR-/HER2+; группа 3 (HER2+), то есть ER-/PR-/HER2+; и группа 4 (базальноподобный или трижды негативный (TN)), то есть ER-/PR-/HER2-.

[166] Рак молочной железы можно дополнительно классифицировать на 1, 2 или 3 степень. Рак молочной железы 1 степени или высокодифференцированный (оценка 3, 4 или 5) содержит клетки, которые растут медленнее и больше похожи на нормальную ткань молочной железы, чем при более высокой степени рака молочной железы. Рак молочной железы 2 степени или умеренно дифференцированный (оценка 6, 7) имеет клетки, которые растут со скоростью и выглядят как клетки где-то между степенями 1 и 3. Рак молочной железы 3 степени или слабодифференцированный (оценка 8, 9) имеет

клетки, которые очень отличаются от нормальных клеток и обычно растут и распространяются быстрее, чем при раке 1 или 2 степени.

[167] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой неизлечимый, неоперабельный, местнораспространенный или метастатический рак молочной железы (LA/MBC). В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является либо трижды негативным (TN) (ER-/PR-/HER2-) раком молочной железы, либо ER- и/или PR+/HER2- раком молочной железы и LA/MBC раком молочной железы. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления рак молочной железы является HER2+ и LA/MBC. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления рак молочной железы является TN и LA/MBC. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления рак молочной железы выбран из группы, состоящей из TN рака молочной железы, метастатического рака молочной железы и метастатического TN рака молочной железы.

[168] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы у человека. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ER+ рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+ раком молочной железы не является кандидатом на гормональную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+ раком молочной железы ранее получил один цитотоксический курс лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+ раком молочной железы ранее получал два или более цитотоксических курса лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ER+/HER2- рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/HER2- раком молочной железы не является кандидатом на гормональную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/HER2- раком молочной железы ранее не получал цитотоксический курс лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/HER2- раком молочной железы ранее получил один цитотоксический курс лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/HER2- раком молочной железы ранее получал два или более цитотоксических курса лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения PR+/HER2- рак молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с PR+/HER2- раком молочной железы не является кандидатом на гормональную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект с PR+/HER2- раком молочной железы ранее получил один цитотоксический курс лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект с PR+/HER2- раком молочной железы ранее получал два или более цитотоксических курса лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ER+/PR+HER2- рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/PR+HER2- раком молочной железы не является кандидатом на гормональную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект с ER+/PR+HER2- раком молочной железы ранее

настоящее изобретение относится к способу лечения HER2+ рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с HER2+ раком молочной железы ранее получил один цитотоксический курс лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект с HER2+ раком молочной железы ранее получал два или более цитотоксических курса лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HR+/HER2+ рака молочной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект с HR+/HER2+ раком молочной железы подходит для химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект с HR+/HER2+ раком молочной железы не подходит для химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления субъект с HR+/HER2+ раком молочной железы не является кандидатом на гормональную терапию. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является рак молочной железы на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы поздней стадии является метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы является местнораспространенным. В некоторых вариантах осуществления раком молочной железы является рецидив рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака молочной железы, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одним или более терапевтическими средствами не является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одним или более терапевтическими средствами не является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одним или более терапевтическими средствами является конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

F. Нежелательные явления

[169] В одном аспекте способ лечения рака, такого как солидные опухоли, например местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода), и рак молочной железы, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), приводят к развитию у субъекта одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления

субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 1 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 2 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 1 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 2 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 4 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является серьезное нежелательное явление. В некоторых любых вариантах осуществления в настоящем описании субъект получает лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является повторяющаяся реакция, связанная с инфузией, а дополнительным терапевтическим средством является антигистаминный состав, ацетаминофен и/или кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нейтропения, а дополнительным терапевтическим средством является стимуляция фактора роста (G-CSF).

[170] В одном аспекте субъект, получавший лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения развития нежелательного явления или для уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 1 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 2 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени или более. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 1 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 2 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 4 степени. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями

является серьезное нежелательное явление. В некоторых любых вариантах осуществления в настоящем описании субъект получает лечение дополнительным терапевтическим средством для предотвращения развития нежелательного явления или для уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является повторяющаяся реакция, связанная с инфузией, а дополнительным терапевтическим средством является антигистаминный состав, ацетаминофен и/или кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления одним или более нежелательными явлениями является нейтропения, а дополнительным терапевтическим средством является стимуляция фактора роста (G-CSF).

G. Результат лечения

[171] В одном аспекте способ лечения солидной опухоли, например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода и аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), описанный в настоящем описании, приводит к улучшению одного или нескольких терапевтических результатов у субъекта после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) относительно исходного уровня. В некоторых вариантах осуществления одним или более терапевтическими результатами является размер опухоли ракового происхождения (например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы), частота объективных ответов, продолжительность ответа, время на ответ, выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость или любая их комбинация. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является размер опухоли ракового происхождения (например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы). В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является уменьшение размера опухоли. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является стабильное заболевание. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является частичный ответ. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является полный ответ. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является частота объективных ответов. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является продолжительность ответа. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является время на ответ. В одном варианте

осуществления одним или более терапевтическими результатами является выживаемость без прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является общая выживаемость. В одном варианте осуществления одним или более терапевтическими результатами является регрессия рака.

[172] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, представленных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании, таким как, например, LIV1-ADC, может включать следующие критерии (Критерии 1.1 RECIST):

	Категория	Критерии
На основании целевых поражений	Полный Ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы должны иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм.
	Частичный Ответ (PR)	≥ 30% уменьшение суммы наибольшего диаметра (LD) целевых поражений, принимая за основу исходную сумму LD.
	Стабильное Заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая за основу наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее Заболевание (PD)	≥ 20% (и ≥ 5 мм) увеличение суммы LD целевых поражений, принимая за основу наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных во время исследования, или появление одного или нескольких новых поражений.
На основании не целевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня маркера опухоли. Все лимфатические узлы должны быть не патологическими по размеру (< 10 мм короткой оси).
	SD	Сохранение одного нецелевого поражения или нескольких нецелевых поражений или/и сохранение уровня маркера опухоли выше

		нормальных ограничений.
	PD	Появление одного или нескольких новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[173] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, представленных в настоящем описании, эффективность лечения антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании, таким как, например, LIV1-ADC, оценивают путем измерения частоты объективных ответов. В некоторых вариантах осуществления частота объективных ответов составляет долю пациентов с уменьшением размера опухоли на заданную величину и в течение минимального периода времени. В некоторых вариантах осуществления частота объективных ответов основана на RECIST v1.1. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 20%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 30%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 40%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 50%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 60%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 70%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 98%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 99%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%. В одном

варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 20%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 30%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 40%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 50%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 60%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 70%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 85%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 95%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 98%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 99%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет 100%.

[174] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, представленных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании, таким как, например, LIV1-ADC, оценивают путем измерения размера опухоли ракового происхождения (например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы). В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно размера опухоли ракового происхождения перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере приблизительно на 10%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере приблизительно на 20%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере приблизительно на 30%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере приблизительно на 40%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения

магнитно-резонансной томографии (MRI). В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения измеряют путем компьютерной томографии (СТ). В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения измеряют путем позитронно-эмиссионной томографии (PET). В одном варианте осуществления размер опухоли ракового происхождения измеряют с помощью ультразвука.

[175] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, представленных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), способствует регрессии опухоли ракового происхождения (например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода или рака молочной железы). В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно размера опухоли ракового происхождения перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 10% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 20% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 30% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 40% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 50% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 60% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от приблизительно 70% до приблизительно 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 85%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 90%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 95%. В одном

варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 98%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере приблизительно на 99%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% относительно размера опухоли ракового происхождения перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 10% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 20% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 30% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 40% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 50% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 60% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере от 70% до 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 80%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 85%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 90%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 95%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 98%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует по меньшей мере на 99%. В одном варианте осуществления опухоль ракового происхождения регрессирует на 100%. В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (СТ). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью ультразвука.

[176] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, описанных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования заболевания

месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC).

[177] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, описанных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере

осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC).

[178] В одном варианте осуществления способов или вариантов применения, или продукта для вариантов применения, описанных в настоящем описании, ответ на лечение антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, или конъюгатом антитело-лекарственное средство, описанным в настоящем описании (например LIV1-ADC), оценивают путем измерения продолжительности ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере

месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC).

IV. Фармацевтические Композиции и Составы

[179] Для терапевтического использования антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) объединяют с фармацевтически приемлемым носителем. В рамках настоящего изобретения «фармацевтически приемлемый носитель» означает буферы, носители и вспомогательные средства, подходящие для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. Носитель (носители) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами составов и не вреден для реципиента. Фармацевтически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические и замедляющие поглощение средства и тому подобное, совместимые с фармацевтическим введением. в данной области известно использование таких сред и средств для фармацевтически активных веществ.

[180] Соответственно, композиции антител или их антигенсвязывающих фрагментов, или конъюгатов антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) согласно настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере одно из любых подходящих вспомогательных средств, таких как, но без ограничения, разбавитель, связывающее вещество, стабилизатор, буферы, соли, липофильные растворители, консервант, адъювант и тому подобное. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые вспомогательные средства. в данной области хорошо известны неограничивающие примеры таких стерильных растворов и способы их получения, такие как, но без ограничения, те, что описаны в Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, Pa.) 1990. можно обычным образом выбирать фармацевтически приемлемые носители, которые подходят для способа введения, растворимости и/или стабильности молекулы антитела, фрагмента или вариантной композиции, как хорошо известно в данной области или описано в настоящем описании.

[181] Подходящие фармацевтические вспомогательные средства и/или добавки для использования в композициях молекул антител согласно изобретению известны в данной области, например, перечислены в «Remington: Science & Practice of Pharmacy», 19th ed., Williams & Williams, (1995), and in «Physician's Desk Reference», 52nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998).

[182] Фармацевтические композиции, содержащие антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, или конъюгаты антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC), раскрытые в настоящем описании, могут быть представлены в виде разовой дозы и могут быть получены любым подходящим способом. фармацевтическую композицию нужно составлять так, чтобы она была совместимой с предназначенным для нее путем введения. Примерами путей введения являются внутривенное (IV), внутрикожное, ингаляционное, чрескожное, местное, чресслизистое и ректальное введение. предпочтительным путем введения моноклональных антител является IV инфузия. подходящие составы могут быть получены с помощью способов,

известных в фармацевтической области. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) выше. Компоненты состава, подходящие для парентерального введения, включают стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как EDTA; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза.

[183] Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Stenophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Носитель должен быть стабильным в условиях производства и хранения и должен быть защищен от микроорганизмов. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например воду, этанол, полиол (например глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси.

[184] Фармацевтические составы предпочтительно являются стерильными. Стерилизацию можно проводить любым подходящим способом, например путем фильтрования через стерильные фильтровальные мембраны. Когда композиция лиофилизирована, стерилизацию фильтрованием можно проводить перед или после лиофилизации и восстановления.

[185] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть в различных формах. К ним относятся, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии и липосомы. Конкретная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. В иллюстративных вариантах осуществления предоставленные композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Иллюстративным введением является парентеральное (например, внутривенное, подкожное, внутриглазное, внутрибрюшинное, внутримышечное). В иллюстративном варианте состав вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В другом предпочтительном варианте состав вводят внутримышечно или подкожно.

[186] В рамках настоящего изобретения фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриартериальное, интратекальное, интракапсулярное, интраорбитальное, интравитреальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, ингаляционное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, субкапсулярное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и интрастернальное введение и инфузию.

[187] Иллюстративные дозы антител или их антигенсвязывающих фрагментов, или

три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 2,5 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 250 мг, один раз в три недели.

[190] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу приблизительно 1,0 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 100 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 1,0 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 100 мг, один раз в неделю.

[191] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу приблизительно 1,25 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 125 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 1,25 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 125 мг, один раз в неделю.

[192] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу приблизительно 2,5 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 250 мг, один раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 2,5 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 250 мг, один раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 200 мг и меньше или равной приблизительно 250 мг один раз в три недели, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг один раз в три недели, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[193] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу приблизительно 1,0 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 100 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 1,0 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 100 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 80 мг и меньше или равной

приблизительно 100 мг один раз в неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 80 мг и меньше или равной 100 мг один раз в неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[194] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу приблизительно 1,25 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 125 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу приблизительно 1,25 мг/кг, с максимальной дозой приблизительно 125 мг, один раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 100 мг и меньше или равной приблизительно 125 мг один раз в неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 100 мг и меньше или равной 125 мг один раз в неделю, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[195] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 0,75 мг/кг массы тела один раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,0 мг/кг массы тела один раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела один раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела один раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,67 мг/кг массы тела один раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В

некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 1,75 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 2,0 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 2,25 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе приблизительно 2,5 мг/кг массы тела в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения.

[196] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной приблизительно 200 мг и меньше или равной приблизительно 250 мг, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) используют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг, субъекту дополнительно вводят GCSF. В некоторых вариантах осуществления GCSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления GCSF является рекомбинантный GCSF человека. В некоторых вариантах осуществления GCSF является филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является PEG-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления GCSF является тбо-филграстим (GRANIX®).

[197] Настоящее изобретение относится к набору, содержащему упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе. Концентрацией консерванта, используемого в составе, является концентрация, достаточная для получения противомикробного эффекта. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и их легко определит специалист в данной области.

[198] Для введения субъекту антител или их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов антитело-лекарственное средство можно использовать различные системы доставки. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) осуществляют путем внутривенной инфузии.

[199] Любой из составов, описанных выше, можно хранить в жидкой или замороженной форме и необязательно можно подвергать процессу консервации. В

некоторых вариантах осуществления составы, описанные выше, являются лиофилизированными, то есть их подвергают лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные выше, подвергают процессу консервации, например лиофилизации, а затем восстанавливают с помощью подходящей жидкости, например воды. под лиофилизацией подразумевается, что композицию подвергли сублимационной сушке в вакууме. Лиофилизацию обычно осуществляют путем замораживания конкретного состава так, чтобы отделить растворенные вещества от растворителя (растворителей). затем растворитель удаляют путем сублимации (то есть первичной сушки), а затем путем десорбции (то есть дополнительной сушки).

[200] Составы согласно настоящему изобретению можно использовать с описанными в настоящем описании способами или с другими способами лечения заболевания. составы антител или их антигенсвязывающих фрагментов, или конъюгатов антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC) можно дополнительно разбавлять перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления перед введением субъекту составы будут разбавлять солевым раствором и содержать в IV пакетах или шприцах. соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака, такого как экспрессирующий LIV1 рак, у субъекта будут включать введение нуждающемуся в этом субъекту еженедельной дозы фармацевтической композиции, содержащей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например LIV1-ADC).

V. Готовые изделия и Наборы

[201] В другом аспекте изобретение относится к готовому изделию или набору, который содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC). Готовое изделие или набор может дополнительно содержать инструкции для использования антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящем описании (например LIV1-ADC), в способах согласно изобретению. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления готовое изделие или набор содержит инструкции для использования антител к LIV1 или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем описании (например LIV1-ADC), в способах лечения рака (например рака молочной железы) у субъекта, включающих введение субъекту эффективного количества антител к LIV1 или их антигенсвязывающих фрагментов, или конъюгатов антитело-лекарственное средство, описанных в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления раком является местнораспространенный рак. В некоторых вариантах осуществления раком является метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления раком является рак молочной железы, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления готовое изделие или набор содержит инструкции для использования антител к LIV1 или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем описании (например LIV1-ADC), в способах лечения рака (например

местнораспространенных или метастатических солидных опухолей (например мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, плоскоклеточной карциномы пищевода и аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода)) у субъекта, включающих введение субъекту эффективного количества антител к LIV1 или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем описании (например LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления раком является местнораспространенная солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления раком является метастатическая солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления раком является мелкоклеточный рак легкого, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления раком является немелкоклеточный рак легкого, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления раком является рак головы и шеи, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления раком является карцинома пищевода, описанная в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления раком является рак желудка, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления раком является рак пищеводно-желудочного перехода, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[202] Готовое изделие или набор может дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например двухкамерные флаконы), шприцы (такие как одно- или двухкамерные шприцы) и пробирки. В некоторых вариантах осуществления контейнером является флакон. Контейнер может быть образован из множества материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

[203] Готовое изделие или набор может дополнительно содержать этикетку или упаковочный вкладыш, который находится на контейнере или связан с ним, может содержать указания для восстановления и/или использования состава. Этикетка или упаковочный вкладыш может дополнительно указывать, что состав подходит или предназначен для подкожного, внутривенного (например внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения у субъекта рака, например рака молочной железы, описанного в настоящем описании. Этикетка или упаковочный вкладыш может дополнительно указывать, что состав подходит или предназначен для подкожного, внутривенного (например внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения у субъекта рака легкого, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка или рака пищеводно-желудочного перехода, описанных в настоящем описании. Контейнер, содержащий состав, может представлять собой одноразовый флакон или многоразовый флакон, который обеспечивает повторное введение восстановленного состава. готовое изделие или набор может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. готовое изделие или набор может дополнительно содержать другие материалы, нужные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и упаковочные

вкладыши с инструкциями для использования.

[204] Готовое изделие или набор в настоящем описании необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем антитело к LIV1 или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет первое лекарственное средство, и что изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или упаковочном вкладыше для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что первое и второе лекарственные средства нужно вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что первое лекарственное средство нужно вводить перед введением второго лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что второе лекарственное средство нужно вводить перед первым лекарственным средством.

[205] Готовое изделие или набор в настоящем описании необязательно дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, причем второе лекарственное средство предназначено для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), составляет первое лекарственное средство, и что изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или упаковочном вкладыше для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что первое и второе лекарственные средства нужно вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что первое лекарственное средство нужно вводить перед введением второго лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления этикетка или упаковочный вкладыш указывает, что второе лекарственное средство нужно вводить перед первым лекарственным средством.

[206] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанный в настоящем описании (например LIV1-ADC), имеется в контейнере в виде лиофилизированного порошка. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично упакованном контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Когда фармацевтическое средство вводят путем инъекции, ампула стерильной воды для инъекции или солевого раствора может быть, например, представлена необязательно в виде части набора для того, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением.

Такие наборы при необходимости могут дополнительно содержать один или более различных обычных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и так далее, как должно быть вполне понятно специалистам в данной области. в набор также можно включить печатные инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количеств компонентов, подлежащих введению, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов.

[207] На протяжении всего описания, когда композиции и наборы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или когда процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что дополнительно имеются композиции и наборы согласно настоящему изобретению, которые по существу состоят из или состоят из перечисленных компонентов, и что имеются процессы и способы согласно настоящему изобретению, которые по существу состоят из или состоят из перечисленных стадий обработки и стадий способа.

[208] Специалистам в данной области техники будет очевидно, что другие подходящие модификации и адаптации описанных в настоящем описании способов могут быть выполнены с использованием подходящих эквивалентов, не выходя за рамки раскрытых здесь вариантов осуществления. Далее, после подробного описания некоторых вариантов осуществления, они будут более понятны со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения. Все патенты, заявки на патенты и ссылки, описанные в настоящем описании, полностью включены в качестве ссылки для всех целей.

Примеры

Пример 1: Оценка Дозы при Расширении когорты и Повышении в отдельной схеме введения

[209] Ладиратузумаб ведотин (LV) представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий направленный на LIV1 человеческий моноклональный иммуноглобулин, конъюгированный посредством расщепляемого протеазой валин-цитруллинового линкера с лекарственным средством монометилауристатином E (ММАЕ), аналогом доластатина 10. Доластатин и ауристатины относятся к классу химиотерапевтических средств, которые выступают в качестве средств, разрушающих микротрубочки.

[210] Пациентов-людей с раком молочной железы, экспрессирующим LIV1, лечат ладиратузумабом ведотином (LV).

[211] Ранее LV вводили путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Чтобы выяснить, может ли меньшая отдельная доза приводить к нужной фармакокинетике ADC, исследуют еженедельное введение (Q1W) или введение в 1 день, 8 день, но с «перерывом в применении» на 3-й неделе (D1,8-Q3W). Увеличение частоты введения состава ADC, например за счет использования введения

Q1W, может приводить к возможности введения более высоких общих доз и повышенной эффективности при потенциально минимальном ухудшении некоторых нежелательных явлений (АЕ). На основе введения Q1W также изучают другие схемы введения, такие как D1,8-Q3W. Отмена введения LV на D15 в 21-дневном цикле в D1,8-Q3W обеспечивает гематологическое восстановление и может предотвратить задержку введения и отмену дозы. Это также обеспечивает более эффективное использование факторов роста, позволяет не проводить каждую неделю инфузию лекарственного средства субъектам в условиях паллиативной помощи и обеспечивает график (3-недельные циклы), который можно комбинировать с большинством курсов лечения рака молочной железы и солидной опухоли (например пембролизумабом). Чтобы установить максимальную переносимую дозу (MTD), начальную дозу 1,25 мг/кг вводят каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (для D1,8-Q3W), или начальную дозу 0,833 мг/кг вводят в 1 день каждого 7-дневного цикла (для Q1W), чтобы обеспечить эквивалентную общую дозу 2,5 мг/кг/цикл и аналогичное воздействие (AUC), как в предыдущем введении Q3W в дозе 2,5 мг/кг.

[212] Конкретно, пациентам-людям вводят LV путем внутривенной (IV) инфузии в начальной дозе 1,25 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W) (Начальный Уровень дозы 0) (фиг. 1). Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. Для отслеживания связанных с лечением АЕ анализы крови или МРТ-сканирование проводят каждую неделю после первого введения LV для оценки и/или определения степени периферической невропатии (PN), а также нейтропении. Как показано на фиг. 1, если при уровне дозы 0 нежелательна токсичность и связанные с лечением нежелательные явления (АЕ), дозу D1,8-Q3W уменьшают до 1,0 мг (уровень дозы -1). В отличие от этого, если определено, что начальный уровень дозы 0 ниже MTD, следующий уровень дозы (+1) открыт для нового набора, а для уровня дозы 0 расширяют когорту за счет большего набора пациентов-людей. Аналогичным образом, если обнаружено, что уровень дозы (+1) ниже MTD, следующий уровень дозы (+2) открыт для нового набора пациентов, и расширяют когорту для уровня дозы +1.

Пример 2: Доза и Приблизительная Относительная Эквивалентность AUC.

[213] Для сравнения общей дозы и относительного воздействия при еженедельной схеме введения состава (Q1W) или схеме введения состава D1,8-Q3W при различных уровнях доз рассчитывали общую дозу, вводимую в 21-дневном цикле (общую дозу Q3wks), и смоделированную AUC сравнивали с AUC при введении состава Q3W по 2,5 мг/кг. На фиг. 2 отображена общая доза и приблизительная относительная эквивалентность AUC при еженедельной схеме введения состава (Q1W) или схеме введения состава D1,8-Q3W LV.

Пример 3: Моделирование фармакокинетики видов ADC с разными DAR при трехнедельной схеме введения (Q3W) по сравнению с еженедельной схемой введения

(Q1W)[214] Чтобы выяснить фармакокинетику видов ADC с разными DAR при предшествующей трехнедельной схеме введения состава (Q3W) по сравнению с еженедельной схемой введения состава (Q1W), субъектам вводили LV, соответственно, и моделировали фармакокинетику видов ADC с разными DAR.

[215] Пациенты с раком молочной железы получали лечение ладиратузумабом ведотином (LV).

[216] LV вводили посредством 30 минутной внутривенной (IV) инфузии с интервалом Q3W.

[217] После введения LV образцы крови субъекта собирали до введения дозы, в конце инфузии, через 2 ч, 4 ч, 8 ч, 1 день, 3 дня, 7 дней и 14 дней после введения. измеряли концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), а также анализировали соотношение лекарственного средства и антитела (DAR) каждого вида (DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 и DAR0) ADC, собранных в образцах крови. Как показано на фиг. 3А, DAR ADC при введении состава Q3W значительно снизилось от приблизительно 4 (в 0 день) до приблизительно 1 (на 7 день). Используя компьютерное моделирование, где ранее было установлено снижение среднего значения DAR, то есть с 4 (в 0 день) до 1 (на 7 день) по схеме Q3W, моделировали фармакокинетику для (i) ADC с $DAR \geq 4$ или (ii) ADC с DAR между 2 и 3 (фиг. 3В, С, соответственно) при введении LV в дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W) или в дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Вкратце, на основании концентрации каждого вида ADC после однократной дозы использовали подход непараметрической суперпозиции для прогнозирования концентраций в равновесном состоянии каждого вида ADC после нескольких доз LV, причем прогнозы были основаны на коэффициенте накопления из конечного наклона кривой. Как показано на фиг. 3В, концентрации высококонъюгированных видов снижались до нуля для введения состава Q3W из-за быстрого клиренса. В отличие от этого более высокие значения C_{trough} сохранялись для всех видов ADC при еженедельном введении состава (Q1W) со значительно меньшими колебаниями от пика до минимума (фиг. 3В, 3С).

Пример 4: Моделирование фармакокинетики видов ADC с разными DAR при еженедельном введении (Q1W) или модифицированной схеме введения (D1,8-Q3W)

[218] Чтобы выяснить фармакокинетику видов ADC с разными DAR при еженедельном введении состава (Q1W) или модифицированной схеме введения состава (D1,8-Q3W), субъектам вводили LV, и моделировали фармакокинетику видов ADC и видов MMAE.

[219] Пациенты с раком молочной железы получали лечение ладиратузумабом ведотином (LV).

[220] LV вводили путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 3 мг/кг с интервалом Q3W. LV вводили в виде 30-минутной IV инфузии.

[221] Концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), свободного MMAE и конъюгированного с антителом MMAE моделировали на основании

измеренных ADC, концентрации MMAE и среднего DAR с интервалом Q3W, соответственно. анализировали соотношение лекарственного средства и антитела (DAR) каждого вида (DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 и DAR0) ADC, собранных в образцах крови после Q3W. Используя компьютерное моделирование, где в результате приведенных выше измерений при введении состава Q3W установлено уменьшение среднего DAR, моделировали фармакокинетику для ADC с $DAR \geq 4$ (фиг. 4A), ADC с DAR между 2 и 3 (фиг. 4B); ADC с $DAR=1$ (фиг. 4C); и ADC с $DAR=0$ (фиг. 4D) при введении LV согласно Q1W или схеме введения состава D1,8-Q3W. Вкратце, на основании концентрации каждого вида ADC после однократной дозы использовали подход непараметрической суперпозиции для прогнозирования концентраций в равновесном состоянии каждого вида ADC после нескольких доз LV, причем прогнозы были основаны на коэффициенте накопления из конечного наклона кривой. также моделировали фармакокинетику для общего количества антител (фиг. 4E); общего количества ADC (фиг. 4F); конъюгированного с антителами MMAE (фиг. 4G) и свободного MMAE (фиг. 4H) при введении LV согласно Q1W или схеме введения состава D1,8-Q3W. соответствующие значения площади под кривой через 21 день ($AUC_{0-21\text{день}}$) и C_{trough} рассчитывали в результате моделирования для указанных видов в описанных условиях введения состава (фиг. 4I). Как показано на фиг. 4A, концентрации высококонъюгированных видов снижались более быстро по схеме введения состава D1,8-Q3W из-за быстрого клиренса и перерыва в применении состава на D15. Данные также показали, что хотя общая доза, а также AUC были аналогичными для двух схем введения состава, более высокие значения C_{trough} были достигнуты для общего количества антител, общего количества ADC, MMAE и всех видов ADC при еженедельном введении состава (Q1W) (фиг. 4I) с меньшими колебаниями от пика до минимума (фиг. 4A-4H).

Пример 5: Фармакокинетика видов ADC BV и LV при еженедельной схеме введения (Q1WK)

[222] Чтобы дополнительно изучить фармакокинетику видов ADC с разными DAR по схеме введения состава Q1WK, субъектам вводили ладиратузумаб ведотин (LV) и брентуксимаб ведотин (BV), и моделировали фармакокинетику видов ADC.

[223] Пациенты с раком молочной железы получали лечение BV или LV.

[224] BV и LV, соответственно, вводили путем 30-минутной внутривенной (IV) инфузии с интервалом Q3W.

[225] Концентрацию конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) BV и LV моделировали на основании измеренной концентрации ADC при введении состава Q3W (фиг. 5A). BV и LV содержат MMAE, конъюгированный с антителом с использованием одного и того же линкера. также соотношение лекарственного средства и антитела (DAR) каждого вида (DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 и DAR0) ADC, измеренное в образцах крови получавших лечение LV пациентов, применяли для BV. Используя компьютерное моделирование, где установлено уменьшение среднего DAR в результате приведенных выше измерений при введении состава Q3W, моделировали

фармакокинетику для ADC с $DAR \geq 4$ (фиг. 5B), ADC с DAR между 2 и 3 (фиг. 5C); ADC с $DAR=1$ (фиг. 5D); и ADC с $DAR=0$ (фиг. 5E). Вкратце, на основании концентрации каждого вида ADC после однократной дозы использовали подход непараметрической суперпозиции для прогнозирования концентраций в равновесном состоянии каждого вида ADC после нескольких доз ADC, причем прогнозы были основаны на коэффициенте накопления из конечного наклона кривой. Хотя PK общего количества ADC оказалась различной для BV и LV (фиг. 5A), конъюгат антитело-ММАЕ является более прогностическим фактором безопасности и эффективности. Конкретно, виды ADC с более высоким DAR будут доставлять больше ММАЕ в клетки. Как показано на фиг. 5B, виды ADC с высоким DAR ($DAR \geq 4$) демонстрировали более быстрый клиренс чем виды ADC с более низкими DAR (фиг. 5C, 5D, 5E). Тем не менее, C_{trough} для видов ADC с $DAR \geq 4$ все еще был значительно выше 1 нМ для BV и LV, что указывает на то, что схема введения состава Q1W может улучшать эффективность, и аналогичное улучшение наблюдалось для BV и LV. Кроме того, улучшение значений C_{trough} и уменьшение колебаний от пика до минимума для видов ADC были аналогичными для BV и LV, что указывает на применимость курса лечения Q1W для нескольких видов ADC.

Пример 6: Корреляция фармакокинетики LV и Эффективности лечения

[226] Чтобы выяснить корреляцию фармакокинетики ADC с эффективностью лечения, субъекты получали лечение LV, и анализировали вероятность ответа в связи с наблюдаемой фармакокинетикой ADC и ММАЕ.

[227] Пациенты с раком молочной железы получали лечение ладиратузумабом ведотином (LV).

[228] LV вводили посредством 30 минутной внутривенной (IV) инфузии в дозах 0,5-2,8 мг/кг с интервалом Q3W.

[229] После введения LV образцы крови субъекта собирали до введения дозы, в конце введения лекарственного средства, через 2 ч, 4 ч, 8 ч, 1 день, 3 дня, 7 дней и 14 дней после введения. Измеряли концентрации конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) и свободного ММАЕ. Используя измерения концентраций ММАЕ или ADC, пациентов распределяли по процентилям $\leq 20\%$, $>20 - \leq 40\%$, $>40 - \leq 60\%$, $>60 - \leq 80\%$ и $>80\%$ в соответствии с рассчитанным $AUC_{0-21\text{день}}$, C_{max} или C_{trough} ADC и ММАЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 проводили каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждали с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. Вероятность наилучшего подтвержденного ответа (BCR) у распределенных пациентов наносили на график относительно ADC C_{trough} , ADC C_{max} или ММАЕ C_{trough} (фиг. 6A, 6B, 6C, соответственно). Как показано на фиг. 6A-C, логистическая регрессия наилучшего подтвержденного ответа (BCR) по ADC C_{trough} была наиболее значимой. Эффективность лечения также коррелирует с AUC (не показано), но не с C_{max} ADC (фиг. 6B). Кроме того, отсутствует корреляция эффективности конечной точки со свободным ММАЕ (фиг. 6C). Взятые вместе, из различных фармакокинетических параметров,

значения *Strough* в высокой степени предсказывают вероятность ответа на введение ADC.

Пример 7: Вероятность нежелательных явлений при трехнедельном введении (Q3W) по сравнению с еженедельным введением (Q1W) BV

[230] Чтобы выяснить корреляцию курсов лечения с вероятностью АЕ, субъекты получали лечение BV, и анализировали появление АЕ при разных стандартизированных уровнях доз, когда ADC вводят при трехнедельном введении состава (Q3W) или при еженедельном введении состава (Q1W).

[231] Пациенты получали лечение брентуксимабом ведотином (BV).

[232] BV вводили путем внутривенной (IV) инфузии либо: (а) одну дозу в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо (б) одну дозу в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W), причем пациенты получали уровни дозы, стандартизированные по 0,4, 0,45, 0,6, 0,75, 0,9, 1,05 или 1,2 мг/кг/нед, соответственно, для каждой схемы введения состава. BV вводили в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

[233] Субъектов распределяли согласно описанным стандартизированным уровням доз для схемы введения состава Q1W или Q3W. Для отслеживания связанных с лечением АЕ анализы крови или МРТ-сканирование проводили каждую неделю после первого введения BV для оценки и/или определения степени периферической невропатии (PN), а также нейтропении. На фиг. 7А показан процент пациентов с проявлением PN, PN 2 степени или выше ($Gr \geq 2$ PN) или нейтропении при схеме введения состава Q3W или Q1W при указанных стандартизированных уровнях доз. При сравнении стандартизированных уровней доз 0,6 и 0,9 (фиг. 7А), а также график вероятности АЕ в зависимости от общей вводимой дозы (фиг. 7В), многомерная модель кумулятивного воздействия показала, что при схеме введения состава Q1W существует тенденция к более высокому риску общей PN (HR=0,58 (0,29, 1,15), $p=0,12$). тенденция более высокого риска $Gr \geq 2$ PN по схеме Q1W была сравнительно ниже (HR=0,76 (0,27, 2,20), $p=0,61$). С другой стороны, риск нейтропении был значительно ниже (69%) при введении состава Q1W по сравнению с введением состава Q3W (OR=0,31 (0,09, 1,04), $p=0,06$). Результаты показывают, что введение состава Q1W может привести к общей более низкой частоте серьезных побочных эффектов, например к более низкому риску нейтропении при сохранении того же стандартизированного уровня дозы.

Пример 8: Раздельное введение уменьшает C_{max} и колебания от пика до минимума, сохраняя при этом одинаковое общее воздействие

[234] Чтобы выяснить, может ли раздельное введение состава повысить эффективность лечения, тестировали разные раздельные схемы введения состава LV для измерения изменений C_{max} и колебаний от пика до минимума при сходной интенсивности и воздействии общей дозы.

[235] Пациенты с раком молочной железы получали лечение ладиратузумабом ведотином (LV).

[236] LV вводили путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (1) дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (D1Q3wk); либо в: (2) дозе 0,75 мг/кг в 1 день каждого 7-

дневного цикла (QW); либо в: (3) дозе 1 мг/кг в каждый из 1 дня, 8 дня и 15 дня каждого 28-дневного цикла (D1,8,15-Q4wk); либо в (4) дозе 1,25 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3wk) для достижения сравнимой интенсивности дозы (при 0,83, 0,75, 0,75 и 0,83 мг/кг/нед, соответственно). LV вводили в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

[237] Используя компартментное популяционное PK моделирование, моделировали фармакокинетику для средней концентрации общего количества ADC и MMAE в течение 11 недель после первой дозы для всех четырех схем введения состава, описанных выше (фиг. 8А, 8В, соответственно). Вкратце, на основании измеренной концентрации общего количества ADC и свободного MMAE с интервалом введения состава Q3W получили компартментную популяционную PK модель. PK для общего количества ADC описали с помощью линейной, трехкомпартментной модели с исключением первого порядка. PK MMAE описали с помощью полумеханистической, линейной однокомпартментной модели с исключением первого порядка. Предполагалось, что MMAE образуется как в результате процессов протеолитической деградации ADC, так и процессов деконъюгации. Предполагалось, что среднее DAR экспоненциально снижается после каждой дозы. Созданную популяционную PK модель использовали для прогнозирования общих концентраций ADC и MMAE после нескольких доз LV. рассчитали C_{max} , C_{trough} , а также AUC_{tau} и для ADC, и для MMAE. Как показано на фиг. 8С, раздельное введение состава (например QW, D1,8,15-Q4wk или D1,8-Q3wk) значительно снизило C_{max} ADC и уменьшило колебания от пика до минимума и для ADC, и для MMAE по сравнению с концентрированным введением состава (D1Q3wk), сохраняя при этом аналогичное общее воздействие (определяемое по AUC_{tau}).

Пример 9: Раздельное введение увеличивает общее воздействие при сохранении аналогичной C_{max} MMAE

[238] Чтобы выяснить, может ли раздельное введение повысить эффективность лечения, тестировали разные раздельные схемы введения состава LV для измерения изменений общего воздействия в связи с фармакокинетикой MMAE.

[239] Пациенты с раком молочной железы получали лечение ладиратузумабом ведотином (LV).

[240] LV вводили путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3wk), либо в (b) в виде дозы каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3wk), причем каждая доза составляла 1,0, 1,25, 1,5 или 1,75 мг/кг. LV вводили в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

[241] Используя компартментное популяционное PK моделирование, фармакокинетику ADC и MMAE моделировали для нескольких доз для всех пяти схем введения состава, описанных выше (фиг. 9А, 9В, соответственно). Вкратце, на основании измеренной концентрации ADC и MMAE при введении состава Q3W, создали компартментную популяционную модель. Эту модель (как описано в примере 8) использовали для прогнозирования концентраций ADC и MMAE в равновесном

состоянии после нескольких доз LV. рассчитали C_{max} , а также AUC_{0-21d} и для ADC, и для MMAE. Как показано на фиг. 9C, раздельное введение состава (например D1,8-Q3wk по 1,0, 1,25, 1,5 мг/кг) снизило C_{max} и ADC и MMAE по сравнению с концентрированным введением состава (Q3wk), с сохранением при этом аналогичной общей дозы на 3-недельный цикл (~2,0-3,0 мг/кг). В частности, при схеме введения состава D1,8-Q3wk в дозе 1,5 мг/кг общее воздействие ADC и MMAE было значительно выше по сравнению с Q3wk (как видно по значениям AUC_{0-21d}) при сохранении аналогичной C_{max} MMAE (фиг. 9C).

Пример 10: Раздельное введение ладиратузумаба ведотина сохраняло более низкую C_{max} и более высокую C_{trough} по сравнению с Q3W

[242] Чтобы выяснить, может ли раздельное введение повысить эффективность лечения или уменьшить число и тяжесть нежелательных явлений, тестировали разные раздельные схемы введения ладиратузумаба ведотина (LV) для измерения изменений C_{max} , C_{trough} и AUC при сходной интенсивности и воздействии общей дозы.

[243] Пациенты с раком молочной железы получали лечение (LV).

[244] LV вводили путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (1) дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (D1Q3wk); либо в: (2) дозе 1 мг/кг в каждый из 1 день каждый 7-дневный цикл (Q1W); или (3) дозу 1,25 мг/кг в каждый из 1 дня каждого 7-дневного цикла (Q1W) для достижения сравнимой интенсивности дозы (при 0,83, 1,0 и 1,25 мг/кг/нед, соответственно). LV вводили в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

[245] Используя компартментное популяционное PK моделирование, моделировали фармакокинетику для средней концентрации общего количества ADC и MMAE в течение 21 дня после первой дозы для всех трех схем введения состава, описанных выше (фиг. 10A, 10B, соответственно). Вкратце, на основании измеренной концентрации общего количества ADC и свободного MMAE с интервалом введения состава Q1W, получили компартментную популяционную PK модель. PK для общего количества ADC описали с помощью линейной, трехкомпарментной модели с исключением первого порядка. PK MMAE описали с помощью некомпартментной суперпозиционной модели. Предполагалось, что MMAE образуется как в результате процессов протеолитической деградации ADC, так и процессов деконъюгации. Предполагалось, что среднее DAR экспоненциально снижается после каждой дозы. Созданную популяционную PK модель использовали для прогнозирования общих концентраций ADC и MMAE после нескольких доз LV. рассчитали C_{max} , C_{trough} , а также AUC_{tau} и для ADC, и для MMAE. Как показано на фиг. 10A и на фиг. 10B, раздельное введение состава (Q1W) значительно снизило C_{max} ADC и приводило к более высокой C_{trough} и для ADC, и для MMAE по сравнению с концентрированным введением состава (D1Q3wk), сохраняя при этом аналогичное общее воздействие (определяемое по AUC_{0-21}). Эти модели были экспериментально подтверждены, как показано на фиг. 10A и на фиг. 10B и в следующих таблицах, демонстрируя, что модель точно прогнозировала

концентрацию ADC и концентрацию MMAE.

	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-21} (мкг*день/мл)	C_{trough} (мкг/мл)
1,0 мг/кг еженедельно (набл.) (n=4)	31,4 (25)	215,4*	6,32 (41)
1,0 мг/кг еженедельно (Прогн.)	35,0	207,1	4,88
1,25 мг/кг еженедельно (набл.) (n=5)	43,3 (31)	266,9*	7,64 (n=1)
1,25 мг/кг еженедельно (Прогн.)	43,8	258,9	6,1
2,5 мг/кг q3wk (набл.) Среднее геометрическое (CV%)	85 (27) (n=131)	210 (27) (n=97)	1,62 (58) (n=96)

* Оценивали по наблюдаемой AUC_{0-7d} цикла 1 Доза #1 и Доза #3.

	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-21} (мкг*день/мл)	C_{trough} (мкг/мл)
1,0 мг/кг еженедельно (набл.) (n=4)	2,1 (61)	29,7*	1,26(75)
1,0 мг/кг еженедельно (Прогн.)	2,40	34,7	1,30
1,25 мг/кг еженедельно (набл.) (n=5)	3,74 (68)	53,6*	2,95(160) (n=2)
1,25 мг/кг еженедельно (Прогн.)	2,98	43,4	1,65
2,5 мг/кг q3wk (набл.) Среднее геометрическое (CV%)	5,55 (56)	50,3 (61)	0,34 (80)

* Оценивали по наблюдаемой AUC_{0-7d} цикла 1 Доза #1 и Доза #3.

Пример 11: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с раком молочной железы, положительным по рецептору эстрогена (ER+)

[246] Пациенты-люди с ER+ раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[247] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня

каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (с) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 12: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с положительным рецептором прогестерона/отрицательным рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (PR+/HER2-) раком молочной железы

[248] Пациенты-люди с PR+/HER2- раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[249] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (с) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 13: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с ER+/PR+/HER2- раком молочной железы

[250] Пациенты-люди с ER+/PR+/HER2- раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[251] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (с) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 14: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с трижды негативным раком молочной железы

[252] Пациенты-люди с трижды негативным раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[253] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день

каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (c) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 15: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с раком молочной железы, положительным по рецептору гормона (HR+)

[254] Пациенты-люди с HR+ раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[255] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (a) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (c) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 16: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы

[256] Пациенты-люди с HER2-положительным раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[257] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (a) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (c) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 17: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с HR+/HER2-отрицательным раком молочной железы

[258] Пациенты-люди с HR+/HER2-отрицательным раком молочной железы

получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[259] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (c) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 18: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина в разных схемах введения у пациентов с рецептором эстрогена-положительным/рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа-отрицательным (ER+/HER2-) раком молочной железы

[260] Пациенты-люди с ER+/HER2- раком молочной железы получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1.

[261] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии либо в: (а) дозе 1 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W); либо в: (b) дозе 1,5 мг/кг в каждый из 1 дня и 8 дня каждого 21-дневного цикла (D1,8-Q3W); либо в: (c) дозе 3 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторного сканирования через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в виде 30-минутной IV инфузии в указанном интервале.

Пример 19: Открытое исследование фазы 1 с повышением дозы для оценки безопасности и переносимости ладиратузумаба ведотина у пациентов с метастатическим раком молочной железы

[262] Это открытое исследование фазы 1 с повышением дозы для оценки безопасности и переносимости ладиратузумаба ведотина (LV) у пациентов с метастатическим раком молочной железы.

[263] Подходящими пациентами являются женщины в возрасте по меньшей мере 18 лет с неизлечимым, неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (LA/MBC). Пациенты должны иметь патологически и рентгенологически подтвержденный гормон-рецептор-положительный/человеческий эпидермальный фактор роста 2-негативный (HR+/HER2-) или метастатический трижды негативный рак молочной железы (mTNBC) по меньшей мере с 1 измеримым поражением в соответствии с RECIST v1.1. Субъекты с HR+/HER2- заболеванием должны были получить не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии в условиях местно-распространенного (LA)/mBC, либо в виде монотерапии, либо в виде

комбинированной терапии. Субъекты с TNBC должны были получить 1 предшествующую линию цитотоксической химиотерапии в условиях LA/mBC. Прогрессирование в течение 6 месяцев после завершения неoadъювантной терапии считается режимом LA/MBC. Набор открыт для всех пациентов, независимо от их уровня экспрессии LIV-1. Необходим доступный и адекватный архивный исходный образец опухоли. Если это возможно с медицинской точки зрения, вместо архивного образца может быть представлен свежий образец биопсии.

[264] До 82 субъекты будут включены (42 HR+/HER2- и 42 mTNBC) в когорту повышения дозы и расширенную когорту установленной дозы. Пациенты получают LV в 1 день, 8 день и 15 день каждого 3-недельного цикла. исследование будет иметь когорту повышения дозы и расширенную когорту установленной дозы. Пациенты с HR+/HER2- и TN заболеванием будут включены в отдельные расширенные когорты установленной дозы для каждого уровня дозы.

[265] Повышение дозы проводят с использованием метода модифицированного интервала вероятности токсичности (mTPI) согласно Ji Y. et al. Clin Trials 7(6):653-63 (2010). Одновременно открыта только 1 когорта повышения дозы. Расширенные когорты установленной дозы могут быть открыты при любом уровне дозы, который прошел оценку ограничивающей дозу токсичности (DLT). Сначала для каждого уровня набирают приблизительно до 10 пациентов. Оценка DLT включает только данные из когорт повышения дозы, но для определения рекомендуемой еженедельной дозы LV используют совокупность данных всех пациентов для каждого уровня дозы.

[266] LV вводят в дозе от 0,75 мг/кг до 1,75 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 30-минутного курса в 1 день, 8 день и 15 день каждого 3-недельного цикла.

[267] Лечение пациентов можно продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

[268] Противоопухолевую активность оценивают с помощью рентгенографической визуализации опухоли в указанные в протоколе моменты времени. Ответ классифицируют по RECIST версии 1.1.

[269] Оценка безопасности состоит из наблюдения за нежелательными явлениями (AE), показателей лабораторных испытаний, результатов медицинского осмотра, электрокардиограмм, основных показателей жизнедеятельности и сопутствующих медицинских записей.

Цели

[270] Основная цель

- Оценка безопасности и переносимости LV у пациентов с неизлечимым, неоперабельным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы (LA/MBC).

- Определение максимальной переносимой дозы (MTD) LV, если она существует среди протестированных доз и схем.

[271] Дополнительные Цели

- Оценка фармакокинетики LV.
- Оценка иммуногенности LV.
- Оценка Противоопухолевой активности LV.

[272] Дополнительные Цели

● Оценка поисковых биомаркеров опосредованных LV фармакодинамических эффектов и оценка экспрессии LIV-1 в опухолевой ткани.

- Оценка взаимосвязи между экспрессией LIV-1 и ответом после лечения LV.

Конечные точки

[273] Конечные точки безопасности

- Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь нежелательных явлений (AE)
- Тип, частота и тяжесть лабораторных отклонений
- Частота DLT

[274] Конечные точки Эффективности

- ORR, подтвержденные и неподтвержденные
- Продолжительность ответа (DOR)
- Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS)
- OS
- PFS отношение в зависимости от предыдущей терапии

[275] Ответ пациентов оценивают после каждых 2 циклов лечения в первых 10 циклах и далее после каждого четвертого цикла; пациенты, достигшие стабильного заболевания (SD) или выше в соответствии с Критериями оценки ответа для солидных опухолей (RECIST) версия 1.1 имеют право на продолжение получения исследуемого лечения до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В случае, если пациент переносит по меньшей мере 4 цикла LV и демонстрирует частичный ответ (PR) или SD, после одобрения медицинским наблюдателем можно назначить дополнительные циклы лечения с наивысшим уровнем дозы, считающимся переносимым.

Введение

[276] на фиг. 11 представлена схема повышения дозы и расширения когорты установленной дозы. Повышение дозы начинают при уровне дозы 0. У первых пациентов, набранных для каждого уровня дозы, оценивают DLT. Как показано если доза проходит оценку DLT, следующих пациентов можно набирать в когорту следующего уровня дозы или в расширенную когорту установленной дозы. Для каждого уровня набирают приблизительно до 10 пациентов.

[277] Начальной дозой LV является уровень дозы 0, равный 1,0 мг/кг, в 1 день, 8 день и 15 день. Запланированные уровни дозы описаны в следующей таблице:

Уровень дозы	Еженедельная Доза LV (мг/кг)	Максимальная Доза LV в 3-недельном цикле (мг/кг/цикл)
-1	0,75	2,25
0	1,00	3,00
1	1,25	3,75
2	1,50	4,50

3	1,75	5,25
---	------	------

[278] Только 1 уровень дозы открыт одновременно при повышении дозы, чтобы обеспечить оценку DLT. Оценка DLT включает только данные из когорт повышения дозы.

[279] При повышении дозы используют метод модифицированного интервала вероятности токсичности (mTPI). Ji Y. et al. Clin Trials 7(6):653-63 (2010). метод mTPI представляет собой схему повышения дозы на основе модели, в которой использована байесовская статистическая структура и бета-биномиальная иерархическая модель. Используя целевую норму DLT 25% с пределом 5%, правила принятия решения о дозировании состоят в следующем:

1. Увеличивать, если текущая норма DLT наиболее вероятно составляет <20%
2. Продолжать, если текущая норма DLT наиболее вероятно составляет от 20% до 30%
3. Снижать, если текущая норма DLT наиболее вероятно составляет >30%

[280] когорта каждой дозы начинается с 2 пациентов. Повышение до следующего уровня дозы происходит, если с DLT сталкиваются 0 из 2 пациентов, тогда как снижение происходит, если оба пациента сталкиваются с DLT. Если с DLT сталкивается 1 из 2 пациентов, привлекают еще 4 пациентов (оценке DLT подлежат всего 6 пациентов). Повышение до следующего уровня дозы происходит, если с DLT сталкиваются ≤ 1 из 6 пациентов. MTD оценивают на основании данных всех пациентов по всем оцениваемым уровням дозы.

Количество пациентов с DLT	Количество пациентов, подлежащих оценке DLT, Получавших лечение текущей дозой				
	2	3	4	5	6
0	Увеличивать	Увеличивать	Увеличивать	Увеличивать	Увеличивать
1	Оставлять	Оставлять	Оставлять	Оставлять	Увеличивать
2	Снижать ^a	Снижать	Снижать	Оставлять	Оставлять
3		Неприемлемая Доза Снижать	Неприемлемая Доза Снижать	Неприемлемая Доза Снижать	Снижать
4			Неприемлемая Доза Снижать	Неприемлемая Доза Снижать	Неприемлемая Доза Снижать
5				Неприемлемая Доза Снижать	Неприемлемая Доза Снижать
6					Неприемлемая Доза Снижать

^a Дозу снижают, если первые 2 подлежащих оценке DLT пациента испытывают DLT при этом уровне дозы. Дополнительная оценка, какой можно обеспечить уровень дозы.

Критерии DLT

[281] периодом оценки DLT является первый цикл лечения (3 недели). DLT определяют, как любое АЕ ≥ 3 степени согласно NCI CTCAE v4,03, которое возможно, вероятно или точно связано с лечением LV, если нет свидетельства, что АЕ имеет иную этиологию, чем исследуемое средство (например прогрессирование заболевания, имевшееся прежде медицинское состояние, основное заболевание, сопутствующее заболевание или сопутствующее лечение), и/или событие не имеет вероятной временной связи с введением исследуемого средства.

[282] Следующие события не следует считать DLT:

- любое АЕ, явно связанное с прогрессированием заболевания или сопутствующим заболеванием (например диабетом)
- Бессимптомные негематологические лабораторные отклонения 3 степени, которые регрессируют до 1 степени или до исходного уровня в течение 14 дней
- лимфопению 3 или 4 степени не следует считать DLT
- тромбоцитопению 3 степени не следует считать DLT, если она не регрессирует до 2 степени в течение 14 дней или не связана с клинически значимым кровотечением
- нейтропению 3 или 4 степени или анемию не следует считать DLT, если не применимо одно из следующих условий:
 - нейтропения 4 степени продолжается >7 дней или приводит к госпитализации из-за лихорадки или заражения
 - анемия 4 степени не объясняется основным заболеванием
 - аллергические реакции 3 степени

Одновременное Расширение Когорты Установленной Дозы

[283] Расширенные когорты установленной дозы могут быть открыты при любом уровне дозы, который прошел оценку DLT. приблизительно до 10 пациентов с HR+/HER2-отрицательным заболеванием набирают для каждого уровня дозы в когорте повышения дозы и расширенной когорте установленной дозы. Примеры числа пациентов, набранных для оценки DLT и расширения когорты установленной дозы, показаны в следующей таблице:

Пациенты, необходимые для оценки DLT для каждого уровня дозы	Пациенты, которых можно набирать в расширенную когорту установленной дозы для каждого уровня дозы	Общее число пациентов для каждого уровня дозы
2	8	10
3	7	10
4	6	10
5	5	10
6	4	10

Первых пациентов, набранных для каждого уровня дозы, оценивают на DLT. Если доза проходит оценку DLT, можно набирать следующих пациентов в когорту следующего уровня дозы или в расширенную когорту установленной дозы, показанной выше. Для каждого уровня набирают приблизительно до 10 пациентов.

[284] Пациентов с mTNBC не набирают в когорту повышения дозы. Будет отделенная расширенная когорта установленной дозы для каждого уровня дозы пациентов с mTNBC, в которую набирают приблизительно до 10 пациентов.

[285] Совокупность данных всех пациентов при повышении дозы и при расширении когорты используют для определения рекомендуемой еженедельной дозы LV. После определения еженедельной дозы можно набирать дополнительных пациентов (до 30) для этой дозы или ниже.

Критерии включения

1. Патологически подтвержденный диагноз рака молочной железы с рентгенологическим подтверждением неизлечимого, неоперабельного, местнораспространенного или метастатического заболевания.

2. Пациенты с HR+/HER2-отрицательным заболеванием, подходящие для химиотерапии и не считающиеся кандидатами на дополнительную гормональную терапию.

i. Пациенты считаются HR+, если биопсия показывает >1% экспрессию ER или PR в соответствии с текущими рекомендациями Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP) 201.

ii. Должно происходить прогрессирование или рецидив после получения эндокринной или прямой гормональной терапии ингибиторами CDK.

iii. Должно быть получено не более 1 предыдущего цитотоксического курса лечения при неизлечимом, нерезектабельном LA/MBC

3. Необходим доступный и адекватный архивный исходный образец опухоли.

4. Поддающееся измерению заболевание по определению RECIST версия 1.1: по меньшей мере 1 опухолевое поражение ≥ 10 мм по наибольшему диаметру или лимфатический узел ≥ 15 мм с измерением по короткой оси по оценке СТ (компьютерной томографии).

5. Женщины в возрасте ≥ 18 года.

6. Оценка состояния эффективности Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1.

7. Пациенты должны завершить лечение химиотерапией, лучевой терапией, гормональной терапией или другое лечение исследуемым средством ≥ 2 недели до первой дозы исследуемого состава, если документально не подтверждено прогрессирование заболевания и оправиться от любой клинически значимой токсичности, связанной с лечением.

8. Пациенты должны завершить лечение биологическим средством или иммунотерапией за ≥ 4 недели до первой дозы исследуемого состава, если документально не подтверждено прогрессирование заболевания, и оправиться от любой клинически значимой токсичности, связанной с лечением. Исключением из этого требования является лечение деносумабом, которое разрешено в исследовании.

9. Следующие исходные лабораторные данные:

- абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл
- количество тромбоцитов ≥ 100000 /мкл
- гемоглобин (Hgb) $\geq 8,0$ г/дл
- сывороточный билирубин $\leq 1,5$ х верхней границы нормы (ULN)
- сывороточный креатинин $\leq 1,5$ х ULN
- аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) $\leq 1,5$ х ULN или ≤ 3 х ULN, при наличии метастазов в печени

10. Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность на бета-хорионический гонадотропин человека (β -hCG) в сыворотке или моче в течение 7 дней до первой дозы LV и должны дать согласие на использование 2 эффективных методов контрацепции во время исследования и в течение увеличенного времени после последней дозы исследуемого состава. Примеры эффективных методов контрацепции включают, но без ограничения, следующее: негормональная внутриматочная спираль (IUD), презервативы, диафрагма, перевязка маточных труб (инъекции, имплантаты), барьерные методы, вазэктомия (для партнеров-мужчин) или полное воздержание. К барьерным методам относятся мужские и женские презервативы, диафрагмы и спермициды (кремы или гели, содержащие химические вещества для уничтожения сперматозоидов).

11. Пациенты должны предоставить письменное информированное согласие.

Критерии исключения

1. Существовавшая ранее невропатия ≥ 2 степени.
2. Наличие в анамнезе другого первичного инвазивного злокачественного новообразования, у которого не было ремиссии в течение как минимум 3 лет, за исключением карциномы in situ шейки матки, плоскоклеточного или базально-клеточного рака кожи или рака щитовидной железы.
3. Известные или подозреваемые церебральные/менингеальные метастазы, которые не были окончательно вылечены.
4. Любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция степени 3 или выше (согласно NCI CTCAE v4.03) в течение 2 недель до первой дозы LV.
5. Положительный результат на гепатит В по экспрессии поверхностного антигена, активная инфекция гепатита С (положительный результат при полимеразной цепной реакции (ПЦР) или при противовирусной терапии гепатита С в течение последних 6 месяцев) или известная серопозитивная реакция на ВИЧ в анамнезе.
6. Документально подтвержденное цереброваскулярное событие (инсульт или транзиторная ишемическая атака), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или сердечные симптомы (включая застойную сердечную недостаточность), соответствующие классу III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в течение 6 месяцев до первой дозы LV.
7. Кормящие женщины.
8. Известная гиперчувствительность к любому вспомогательному средству,

содержащемуся в составе лекарственного средства LV.

9. Обширное хирургическое вмешательство ≤ 3 недель до исследуемого лечения.

10. Предшествующее лечение LV или предшествующее лечение с помощью содержащей MMAE терапии.

Прекращение приема исследуемого лекарственного средства

[286] Лечение пациента исследуемым лекарственным средством может быть прекращено по любой из следующих причин:

- Прогрессирующее заболевание (PD)
- АЕ
- Решение исследователя, не связанное с АЕ (обоснование решения должно быть четко задокументировано)
- Решение пациента, не АЕ
- Прекращение исследования спонсором
- другие не-АЕ

Выход пациента из исследования

[287] Любой пациент может быть исключен из исследования по любой из следующих причин:

- Завершенное исследование по протоколу
- Отзыв согласия пациента
- Прекращение исследования спонсором
- Потерян для дальнейшего наблюдения
- Смерть
- Другое

Виды Лечения

[288] LV представляет собой ADC, состоящий из моноклонального антитела hLIV22 против LIV1A, конъюгированного с MMAE, синтетическим аналогом природного связывающего тубулин средства, доластатина 10.

[289] LV представляет собой стерильную, не содержащую консервантов, лиофилизированную лепешку или порошок от белого до почти белого цвета для восстановления для IV введения. LV поставляется в одноразовых стеклянных флаконах. Каждый флакон с лекарственным средством содержит LV для инъекций, трегалозу, гистидин и полисорбат 80. На флаконах с лекарственным средством указано номинальное содержание 40 мг/флакон.

[290] Каждый флакон содержит 45 мг LV. Имеется достаточный избыток, чтобы можно было взять 40 мг LV для использования.

[291] При восстановлении 8,8 мл воды для инъекций (WFI), Фармакопея США (USP), концентрация восстановленного продукта LV составляет 5 мг/мл. Восстановленное лекарственное средство представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета без видимых твердых частиц. pH составляет приблизительно 6,0. Восстановленный раствор затем разбавляют стерильным

0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, USP, для IV введения.

[292] Одноразовые флаконы, содержащие LV, должны храниться в холодильнике при температуре 2-8°C в соответствующем запираемом помещении, доступном только для фармацевта, исследователя или должным образом назначенного лица.

[293] Химическая и физическая стабильность восстановленного лекарственного средства была продемонстрирована в течение 24 часов при 2-8°C и при комнатной температуре. Однако лекарственный продукт LV не содержит консервантов; поэтому с микробиологической точки зрения следует немедленно использовать открытые и восстановленные флаконы. Если состав не использован немедленно, срок хранения в процессе использования не должен превышать 24 часов в холодильнике при температуре 2-8°C. Приготовленный раствор для дозирования (восстановленный раствор лекарственного средства и физиологический раствор в пакете для внутривенных вливаний или полипропиленовом шприце) следует вводить в течение 8 часов после воздействия температуры окружающей среды и освещения.

[294] Рекомендуется, чтобы флаконы и растворы лекарственного средства были защищены от прямого солнечного света до момента использования.

[295] Восстановленный LV не следует встряхивать.

[296] Любые частично использованные флаконы или приготовленные дозированные растворы следует утилизировать на месте в соответствии с установленными процедурами утилизации лекарственных средств. Неиспользованные флаконы можно утилизированы на месте только после разрешения спонсора.

Доза и Введение

[297] Введение основано на фактической массе тела пациента. Дозы должны быть скорректированы для пациентов, у которых наблюдается изменение массы тела на $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем. Другие корректировки дозы для изменения массы тела разрешены в соответствии с институциональным стандартом.

[298] LV вводят в 1 день, 8 день и 15 день каждого 3-недельного цикла. Между введениями LV должно пройти не менее 7 дней. Если есть АЕ, препятствующее введению состава, или лабораторные критерии введения состава в дни введения состава не соблюдены, дозу следует пропустить. Введение состава можно возобновить, когда АЕ улучшится в достаточной степени, чтобы соответствовать критериям введения состава, или вернется к исходному уровню.

[299] В случаях, когда задержка введения состава не связана с исследуемым лекарственным средством, продолжение терапии в каждом конкретном случае будет обсуждаться с медицинским наблюдателем.

[300] Реакции, связанные с инфузией, могут возникать во время инфузии исследуемого состава. Инфузию следует проводить в месте, надлежащим образом оборудованном и укомплектованном персоналом для лечения анафилаксии в случае ее возникновения. Для предотвращения связанных с инфузией реакций перед введением первой дозы LV не следует проводить стандартную медикаментозную подготовку.

[301] Все поддерживающие меры, соответствующие оптимальному уходу за пациентом, должны применяться на протяжении всего исследования в соответствии с институциональными стандартами. Поддерживающие меры могут включать увеличение времени инфузии и/или введение лекарств для лечения реакций, связанных с инфузией.

[302] Пациентам, у которых развивалась связанная с инфузией реакция 1 или 2 степени тяжести в результате LV, следует проводить медикаментозную подготовку для последующих инфузий.

[303]

[304] Пациенты, у которых развивалась связанная с инфузией реакция 3 степени, потенциально могут получить дополнительное лечение LV по усмотрению исследователя после обсуждения со спонсором.

[305] Медикаментозная подготовка может включать введение ацетаминофена, антигистамина и кортикостероида за 30-60 минут до каждой инфузии или в соответствии с установленными стандартами.

[306] Если возникает анафилаксия или связанная с инфузией реакция 4 степени, введение LV должно быть немедленно и навсегда прекращено.

Оценка Ответа/Эффективности

[307] Ответ на лечение оценивают с помощью рентгенографической оценки опухоли в моменты времени, указанные в протоколе. Необходимо провести спиральную СТ или MRI грудной клетки, брюшной полости и таза; СТ или MRI шеи также должны быть выполнены, если задокументировано или подозревается поражение этой области. Тот же метод следует использовать для всех последующих оценок ответа, когда это возможно. Требуется СТ диагностического качества, если нет противопоказаний с медицинской точки зрения. Для пациентов, которые не переносят СТ с контрастным усилением, допустима MRI. Если в соответствии с SOC проводят какое-либо другое рентгенографическое исследование или оценку заболевания, информацию об оценке собирают в CRF.

[308] Клинический ответ исследователь определяет при каждой оценке в соответствии с RECIST версия 1.1 (Eisenhauer EA et al. Eur. J. Cancer 45(2):228-47 2009). Клинический ответ также можно оценить с помощью BICR в соответствии с RECIST v1.1. Кроме того, клиническое прогрессирование по мнению исследователя также собирают в CRF. В случаях клинического прогрессирования следует провести рентгенологическую оценку, чтобы также документировать рентгенологическое прогрессирование. Решения о лечении нужно основывать на оценке исследователя.

[309] Клинические данные пациентов должны быть доступны для проверки источника CRF. Копии изображений опухолей должны быть предоставлены для ознакомления спонсору (или его уполномоченному лицу) по запросу.

Пример 20: Безопасность и переносимость ладиратузумаба ведотина у пациентов с метастатическим раком молочной железы

[310] Пациентов набрали в исследование, описанное в примере 19. Пациенты

имели эндокринно-рефрактерный HR+/HER2- метастатический рак молочной железы первой или второй линии или метастатический тройной негативный рак молочной железы второй линии (TNBC). LV вводили в дозе 1,0 мг/кг, 1,25 мг/кг или 1,5 мг/кг путем внутривенной инфузии в течение 30-минутного курса в 1 день, 8 день и 15 день каждого 3-недельного цикла, описанного в примере 19.

[311] Демографические данные субъектов показаны в следующей таблице:

	HR+ (n=22)	TNBC (n=18)	Всего (n=40)
Возраст (лет) Медианное значение	55 (37-75)	54 (40-74)	54 (37-75)
Вес (кг) Медианное значение	78 (54-95)	73 (56-113)	77 (54-113)
ECOG	15 (68%)	11 (61%)	26 (65%)
0	7 (32%)	7 (39%)	14 (35%)
1			
Предшествующие линии системной цитотоксической терапии для LA/mTNBC Медианное значение	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Лечебная доза LV	10	10	20
1,0 мг/кг	10	8	18
1,25 мг/кг	2	0	2
1,5 мг/кг			

[312] Не было ограничивающей дозу токсичности, наблюдаемой при:

- Уровне дозы 0 (1 мг/кг Q1W)
- Уровне дозы +1 (1,25 мг/кг Q1W)
- Уровне дозы +2 (1,5 мг/кг Q1W)

[313] В следующей таблице приведены нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE) степени 3 или выше, которые наблюдались:

Нежелательное явление	1,0 мг/кг (n=20) n (%)	1,25 мг/кг (n=18) n (%)	1,5 мг/кг (n=2) n (%)	Всего (n=40)
Любое нежелательное явление	12 (60%)	14 (78%)	2 (100%)	28 (70%)
Нейтропения	2 (10%)	4 (22%)	1 (50%)	7 (18%)
Усталость	4 (20%)	2 (11%)	-	6 (15%)
Гипергликемия	3 (15%)	1 (6%)	-	4 (10%)
Гипофосфатемия	1 (5%)	2 (11%)	-	3 (8%)
Диарея	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
Миалгии	0	1 (6%)	1 (50%)	2 (5%)
Тошнота	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
Уменьшенное количество нейтрофилов	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
Периферическая сенсорная невропатия	3 (15%)	6 (33%)	-	9 (23%)

* Ишемический колит 5 степени наблюдался у 1 субъекта, получавшего лечение LV в дозе 1 мг/кг. Это не было связано с лечением.

[314] В следующей таблице приведены серьезные нежелательные явления (SAE), которые наблюдались:

Нежелательное явление	1,0 мг/кг (n=20) n (%)	1,25 мг/кг (n=18) n (%)	1,5 мг/кг (n=2) n (%)	Всего (n=40)
Любое нежелательное явление	5 (25%)	5 (28%)	1 (50%)	11 (28%)
Одышка	2 (10%)	1 (6%)	0	3 (8%)
Гипергликемия	1 (5%)	1 (6%)	0	2 (5%)
Пневмония	0	2 (11%)	0	2 (5%)
Анемия	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Колит	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Обезвоживание	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Диабетический кетоацидоз	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Эмболия	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Усталость	1 (5%)	0	0	1 (3%)
Фебрильная нейтропения	1 (5%)	0	0	1 (3%)

[315] В следующей таблице представлено сравнение заболеваемости пациентов, получавших лечение LV с использованием предшествующей схемы лечения 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W) по сравнению со схемой лечения Q1W, описанной в настоящем примере и примере 19:

Нежелательное явление	LV 2,5 мг/кг Q3W n=65	LV Q1W N=40
Усталость	38 (59%)	18 (45%)
Запор	32 (49%)	10 (25%)
Тошнота	32 (49%)	14 (35%)
Снижение аппетита	29 (45%)	11 (28%)
Диарея	23 (35%)	11 (28%)
Алопеция	22 (34%)	10 (25%)
Периферическая сенсорная невропатия	21 (32%)	9 (23%)
Нейтропения	19 (29%)	10 (25%)
Боль в животе	18 (28%)	7 (18%)
Гипокалиемия	17 (26%)	4 (10%)
Рвота	14 (22%)	8 (20%)

[316] Неожиданно, несмотря на получение более высокой общей дозы LV в каждый 3-недельный период (3,0-4,5 мг/кг в Q1W по сравнению с 2,5 мг/кг в Q3W), у

субъектов, получавших LV один раз в неделю, наблюдалась более низкая частота множества различных неблагоприятных событий.

Пример 21: Исследование II фазы ладиратузумаба ведотина при солидных опухолях на поздней стадии

[317] Ладиратузумаб ведотин (LV) представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий направленный на LIV1 человеческий моноклональный иммуноглобулин, конъюгированный посредством расщепляемого протеазой валин-цитруллинового линкера с лекарственным средством монометилауристатином E (MMAE), аналогом доластатина 10. Доластатин и ауристатины относятся к классу химиотерапевтических средств, которые выступают в качестве средств, разрушающих микротрубочки.

[318] В этом исследовании оценивают эффективность, безопасность и переносимость 2,5 мг/кг ладиратузумаба ведотина у пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, немелкоклеточным раком легкого, раком головы и шеи, раком пищевода, раком желудка или раком пищеводно-желудочного перехода. Пациенты с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, немелкоклеточным раком легкого, раком головы и шеи, раком пищевода, раком желудка или раком пищеводно-желудочного перехода, у которых заболевание прогрессирует после первой и последующих линий лечения, имеют значительную неудовлетворенную медицинскую потребность в терапии, которая может значительно улучшить их прогноз.

Способы

[319] Это глобальное открытое многоцентровое исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости и активности ладиратузумаба ведотина для лечения выбранных солидных опухолей. Подходящие пациенты имеют возраст по меньшей мере 18 лет и неоперабельный, местнораспространенный или метастатический рак. Пациентов набирают в одну из 6 когорт на основании типа опухоли, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого-плоскоклеточный, немелкоклеточный рак легкого-неплоскоклеточный, плоскоклеточную карциному головы и шеи, плоскоклеточную карциному пищевода и аденокарциному желудка и пищеводно-желудочного перехода.

[320] Всем подходящим пациентам ладиратузумаб ведотин вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1 день каждого 21-дневного цикла (Q3W). Введение состава основано на массе тела субъекта, измеряемой в каждом цикле. Для субъектов с массой тела >100 кг введение состава основано на максимальной массе 100 кг (рассчитано, чтобы не превышать 250 мг за цикл). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением нежелательных явлений. Ответ оценивают каждые 6 недель (\pm 3 дня) в течение первых 12 месяцев и далее каждые 12 недель (\pm 7 дней). Исследователь использует RECIST v1.1 для оценки ответов по основным и дополнительным конечным точкам, а также по прогрессированию.

Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа.

[321] Основной анализ исследования выполняют отдельно для каждой когорты, когда за всеми получавшими лечение субъектами в когорте наблюдают по меньшей мере в течение 6 месяцев, или они покидают исследование, в зависимости от того, что наступит раньше. Основную конечную точку эффективности подтвержденной ORR в соответствии с RECIST v1.1 оценивают для каждой когорты на основе полной аналитической выборки (FAS), включающей всех субъектов, получивших любое количество исследуемого лечения. Для каждой когорты обеспечивают точечную оценку ORR и 90% точные доверительные интервалы (CI) с использованием метода Клоппера-Пирсона.

[322] Промежуточные анализы бесполезности выполняют отдельно для каждой когорты после того, как по меньшей мере 12 субъектов данной когорты прошли лечение, и эффективность можно будет оценить после исходного уровня. Для определения критериев бесполезности используют байесовский прогнозирующий вероятностный подход. Во время каждого промежуточного анализа рассчитывают прогнозируемую вероятность успеха (PPoS). PPoS <10% указывает, что маловероятно, что ORR будет лучше, чем частота ответов текущего стандарта лечения в конце исследования, учитывая промежуточный результат. На основании данных об эффективности и безопасности, а также PPoS когорта может быть досрочно остановлена спонсором.

[323] Критерии включения и критерии исключения пациентов, набранных в исследование, показаны в таблице 3.

Таблица 3. Список критериев включения и исключения

Критерии включения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст не менее 18 лет или возраст, установленный законом в соответствии с местным законодательством, в зависимости от того, какой больше 2. Поддающееся измерению заболевание в соответствии с recist v1.1 по оценке исследователя минимум одно безузловое поражение ≥ 10 мм в наибольшем диаметре из необлученной области; или поражение лимфатических узлов ≥ 15 мм в наименьшем диаметре из необлученной области если целевое поражение (поражения) расположены только в ранее облученной области, субъект может быть набран только в том случае, если было продемонстрировано прогрессирование поражения «в области» и после одобрения медицинского наблюдателя спонсора 3. Оценка эффективности восточной объединенной онкологической группы 0 или 1 4. Следующие исходные лабораторные данные: абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500/мкл при оценке по меньшей мере через 2 недели после стимулирования фактора роста, если применимо количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л при оценке по меньшей мере через 2 недели после переливания составов крови, если применимо гемоглобин ($\geq 8,0$ г/дл) при оценке по меньшей мере через 2 недели после переливания составов крови и/или стимулирования фактора роста, если применимо
--------------------	--

сывороточный билирубин $\leq 1,5$ x верхняя граница нормы (ULN) или прямой билирубин ≤ 3 x ULN у субъектов с диагнозом синдром Жильбера расчетная скорость клубочковой фильтрации (GFR) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² с использованием уравнения согласно исследованию «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD), если применимо аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаргатаминотрансфераза (AST) $\leq 1,5$ x ULN (при наличии метастазов в печени допускается ≤ 3 x ULN)

5. Субъекты, способные к деторождению, по определению в Разделе 4,3, при следующих условиях:

Должен быть отрицательный результат теста на беременность в сыворотке или моче (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентных единиц бета-хорионического гонадотропина человека [β -hCG]) в течение 3 дней до первой дозы LV. Право на участие имеют субъекты с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отсутствием беременности.

Должны дать согласие не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого состава

Должны дать согласие не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

В случае сексуальной активности, которая может привести к беременности, нужно последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

6. Субъекты, которые могут быть отцами детей, при следующих условиях:

Должны дать согласие не сдавать сперму, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого состава

В случае сексуальной активности с субъектом, способным к деторождению, таким образом, который может привести к беременности, нужно последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

В случае сексуальной активности с беременной или кормящей грудью женщиной, нужно последовательно использовать один из 2 вариантов контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

7. Необходим доступный и адекватный архивный исходный образец опухоли. Если архивный исходный образец опухоли недоступен, может быть представлен свежий образец биопсии, если это возможно с медицинской точки зрения, или следует связаться с медицинским наблюдателем для рассмотрения этого требования. Предпочтительными являются фиксированные в формалине блоки, залитые парафином

(FFPE), и пункционная игла или эксцизионная биопсия метастатического очага.

8. Рецидивирующий, местнораспространенный или метастатический мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого-плоскоклеточный, немелкоклеточный рак легкого-неплоскоклеточный, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода, и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода, при которых неэффективны указанные предыдущие линии системного лечения и которые не являются кандидатами на стандартную терапию.

мелкоклеточный рак легкого

- Субъекты должны иметь патологически подтвержденный SCLC
- Должны иметь заболевание на запущенной стадии
- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после предшествующей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии
- Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии
- могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
- Не подходят смешанные SCLC/нейроэндокринные опухоли с гистологией NSCLC

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО-ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ

- Должны иметь патологически подтвержденную плоскоклеточную NSCLC
- Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание
- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии

a. У участников должно быть прогрессирование заболевания во время или после комбинированной терапии на основе платины, применяемой для лечения метастатического заболевания

b. У участников должно быть прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы адьювантной, неоадьювантной или радикальной химиотерапии на основе платины или сопутствующей химиолучевой схемы для заболевания на ранней стадии или стадии местного распространения.

- Не подходят субъекты с известными мутациями EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или другими требующими принятия мер мутациями
- Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии
- Должны пройти предшествующую терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
- Субъекты со смешанной гистологией NSCLC подходят при условии, что гистология опухоли преимущественно плоскоклеточная. Не подходят смешанные SCLC/нейроэндокринные опухоли с гистологией NSCLC.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО-НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ

- Должны иметь патологически подтвержденный неплоскоклеточный NSCLC
- Должно быть неоперабельное местнораспространенное или

	<p>метастатическое заболевание</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии a. У участников должно быть прогрессирование заболевания во время или после комбинированной терапии на основе платины, применяемой для лечения метастатического заболевания b. У участников должно быть прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы адьювантной, неоадьювантной или радикальной химиотерапии на основе платины или сопутствующей химиолучевой схемы для заболевания на ранней стадии или стадии местного распространения. • Не подходят субъекты с известными мутациями EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или другими требующими принятия мер мутациями • Должна быть предыдущая химиотерапия на основе платины • Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии • Должны пройти предшествующую терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний • Смешанные опухоли классифицируют по преобладающему типу клеток. Субъект не подходит, если у субъекта преимущественно плоскоклеточная гистология NSCLC или если присутствуют мелкоклеточные элементы. <p>ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ГОЛОВЫ И ШЕИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должна быть патологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома головы и шеи с локализацией первичной опухоли в ротовой полости, ротоглотке, гортаноглотке и гортани; исключают опухоли, появляющиеся в носоглотке • Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после предшествующей линии системной терапии a. Прогрессирование заболевания после лечения составами платины рецидивирующего/метастатического заболевания; или b. Рецидив/прогрессирование в течение 6 месяцев после последней дозы терапии на основе платины, назначаемой в виде части мультимодальной терапии в лечебных условиях • Не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии • могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний <p>ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должна быть патологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома пищевода • Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии • Должна быть предыдущая химиотерапия на основе платины • Не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии <p>АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-</p>
--	--

	<p>ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должны иметь патологически подтвержденная аденокарцинома желудка или GEJ • Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание • Должна быть предшествующая терапия на основе платины • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии • Участники с известной сверхэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) ранее должны пройти терапию, нацеленную на HER2 • Не более 1 линии предшествующей цитотоксической химиотерапии своего заболевания на поздней стадии • Субъекты с известным дефицитом репарации ошибок репликации (dMMR) и/или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
Критерии исключения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Активное одновременное злокачественное новообразование или предшествующее злокачественное новообразование в течение последних 3 лет 2. Известные активные поражения центральной нервной системы 3. Любая продолжающаяся клинически значимая токсичность, связанная с предшествующим лечением (2 степени или выше) 4. Текущая сенсорная или моторная невропатия ≥ 2 степени 5. Прошел предыдущую лучевую терапию в течение 2 недель после начала исследуемого лечения

[324] LV представляет собой стерильную, не содержащую консервантов лиофилизированную лепешку или порошок от белого до почти белого цвета для восстановления для IV введения. LV поставляют в одноразовых стеклянных флаконах. Каждый флакон с лекарственным средством содержит LV для инъекции, трегалозу, гистидин и полисорбат 80. На флаконах с лекарственным средством указано номинальное содержание 40 мг/флакон. Каждый флакон содержит 45 мг LV. Имеется достаточный избыток, чтобы можно было взять 40 мг LV для использования.

[325] При восстановлении 8,8 мл воды для инъекций (WFI), Фармакопея США (USP), концентрация восстановленного продукта LV составляет 5 мг/мл. Восстановленное лекарственное средство представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета без видимых твердых частиц. pH составляет приблизительно 6,0. Восстановленный раствор затем разбавляют стерильным 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, класса USP или эквивалентного, для IV введения.

[326] Модификации доз при токсичности, связанной с лечением описаны в таблице 4. максимальные дозы после модификации составляют:

- 200 мг для субъектов уменьшали до 2,0 мг/кг
- 150 мг для субъектов уменьшали до 1,5 мг/кг

Таблица 4. Уровни дозы

Уровень дозы	Доза	Максимальная Доза
Начальная доза	2,5 мг/кг	250 мг
-1	2,0 мг/кг	200 мг
-2	1,5 мг/кг	150 мг

[327] Дозы, сниженные из-за токсичности, связанной с LV, не следует повторно увеличивать.

[328] Если у субъекта имеется клинически значимое неразрешенное АЕ в 1 день 2 цикла (C2) или позже, начало цикла можно отложить на срок до 14 дней. Задержки более 14 дней должны быть одобрены медицинским наблюдателем.

[329] В случае, если субъект не может переносить уровень своей дозы, можно назначить дополнительные циклы лечения (C2 или позже) при более низком уровне дозы после одобрения медицинским наблюдателем.

[330] Цели и конечные точки описаны в таблице 5. Подтвержденную частоту объективных ответов (ORR) определяют как долю субъектов, достигших подтвержденного полного ответа (CR) или частичного ответа (PR) согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя. Субъекты, у которых нет по меньшей мере 2 оценок ответа после исходного уровня (первоначальный ответ и подтверждающее сканирование) считаются не ответившими.

[331] Частоту контроля заболевания (DCR) определяют как долю субъектов, достигших подтвержденного CR или PR согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя или отвечающих критериям SD по меньшей мере один раз после начала исследуемого лечения с минимальным интервалом 6 недель. Субъекты, у которых нет по меньшей мере 1 оценки ответа после исходного уровня считаются не ответившими.

[332] Продолжительность ответа (DOR) определяют как время от первой фиксации объективного ответа (CR или PR с последующим подтверждением) до первой фиксации PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

Данные DOR подвергают цензуре, как описано ниже:

- субъекты, у которых нет PD и которые все еще находятся в исследовании на момент анализа, подвергаются цензуре по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.
- субъектов, начавших новое противораковое лечение до подтверждения PD, подвергают цензуре по дате последней оценки заболевания перед началом нового лечения.
- субъектов, исключенных из исследования до подтверждения PD, подвергают цензуре по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.

DOR рассчитывают только для субъектов, достигших подтвержденного CR или PR.

[333] Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) определяют как время с начала исследуемого лечения до первой фиксации PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

[334] К PFS применяют те же правила цензурирования, что и для DOR. У субъектов, у которых отсутствует оценка ответа опухоли после первой дозы исследуемого лекарственного средства, время события подвергают цензуре в 1 день.

[335] Общую выживаемость (OS) определяют как время с начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. В отсутствии смерти время выживания, подвергают цензуре по последней дате, когда известно, что субъект жив (то есть по дате последнего контакта).

Таблица 5. Цели и конечные точки

Основная Цель	Соответствующая Основная Конечная точка
Оценка противоопухолевой активности LV	Определенный исследователем подтвержденный ORR, измеренный с помощью RECIST v1.1
Дополнительные Цели	Соответствующие Дополнительные Конечные точки
Оценка безопасности и переносимости LV	Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь AE
Оценка стабильности и управления заболеванием	Определенная исследователем DCR, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка продолжительности ответа у субъектов с ответом на LV	Определенная исследователем DOR, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка PFS субъектов, получавших лечение LV	Определенная исследователем PFS, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка выживаемости субъектов, получавших лечение LV	OS
Оценка РК LV	Выбранные РК параметры для LV, общего количества антител и MMAE
Оценка иммуногенности LV	Частота АТА на LV
Дополнительные Цели	Соответствующие Дополнительные Конечные точки
Оценка биомаркеров биологической активности и резистентности и прогностические биомаркеры ответа	Связь между биомаркерами в крови и опухолевой ткани с эффективностью, безопасностью или другими конечными точками биомаркеров после лечения LV

Пример 22: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с мелкоклеточным раком легкого

[336] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование

заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов нет смешанных SCLC/нейроэндокринных опухолей с гистологией NSCLC.

[337] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (\pm 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (\pm 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за инфузию.

Пример 23: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

[338] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов может быть смешанная гистология NSCLC при условии, что опухоль имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию. У пациентов нет смешанных SCLC/нейроэндокринных опухолей с гистологией NSCLC. У пациентов нет известных мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), киназы анапластической лимфомы (ALK), активных форм кислорода (ROS), BRAF или других действенных мутаций.

[339] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (\pm 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (\pm 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за

инфузию.

Пример 24: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

[340] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. У пациентов имеется прогрессирование заболевания во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии для своего заболевания на поздней стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов нет преобладающей плоскоклеточной гистологии NSCLC или мелкоклеточных элементов. У пациентов нет известных мутаций EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или других действенных мутаций.

[341] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (\pm 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (\pm 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за инфузию.

Пример 25: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи

[342] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. У пациентов имеется плоскоклеточная карцинома головы и шеи с основной локализацией опухоли, исходящей из полости рта, ротоглотки, гортаноглотки или гортани. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний.

[343] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением

АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за инфузию.

Пример 26: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода

[344] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической плоскоклеточной карциномой пищевода получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и после предыдущей системной терапии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили химиотерапию на основе платины. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии.

[345] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за инфузию.

Пример 27: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводной аденокарциномой

[346] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводной аденокарциномой получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и после предыдущей системной терапии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили химиотерапию на основе платины. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты с рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) ранее получали направленную на HER2 терапию. Пациенты с дефицитом репарации

ошибок репликации (dMMR) и/или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний.

[347] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 2,5 мг/кг в 1 день каждого 21-дневного цикла. Введение состава не может превышать 250 мг за инфузию. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (\pm 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (\pm 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 2,5 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждый 21 день. Любой субъект, получающий >200 мг LV за цикл (масса >80 кг), должен получать профилактический гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Для пациентов с массой тела более 100 кг введение состава будет ограничено 250 мг за инфузию.

Пример 28: Исследование II фазы ладиратузумаба ведотина при солидных опухолях на поздней стадии

[348] Ладиратузумаб ведотин (LV) представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий направленный на LIV1 человеческий моноклональный иммуноглобулин, конъюгированный посредством расщепляемого протеазой валин-цитруллинового линкера с лекарственным средством монометилауристатином E (ММАЕ), аналогом доластатина 10. Доластатин и ауристатин относятся к классу химиотерапевтических средств, которые выступают в качестве средств, разрушающих микротрубочки.

[349] В этом исследовании оценивают эффективность, безопасность и переносимость 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг ладиратузумаба ведотина у пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, немелкоклеточным раком легкого, раком головы и шеи, раком пищевода, раком желудка или раком пищеводно-желудочного перехода. Пациенты с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, немелкоклеточным раком легкого, раком головы и шеи, раком пищевода, раком желудка или раком пищеводно-желудочного перехода, у которых заболевание прогрессирует после первой и последующих линий лечения, имеют значительную неудовлетворенную медицинскую потребность в терапии, которая может значительно улучшить их прогноз.

Способы

[350] Это глобальное открытое многоцентровое исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости и активности ладиратузумаба ведотина для лечения выбранных солидных опухолей. Подходящие пациенты имеют возраст по меньшей мере 18 лет и неоперабельный, местнораспространенный или метастатический рак. Пациентов набирают в одну из 6 когорт на основании типа опухоли, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого-плоскоклеточный, немелкоклеточный рак легкого-неплоскоклеточный, плоскоклеточную карциному головы и шеи,

плоскоклеточную карциному пищевода и аденокарциному желудка и пищеводно-желудочного перехода.

[351] Всем подходящим пациентам ладиратузумаб ведотин вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1 день каждого 7-дневного цикла (Q1W). Введение состава основано на массе тела субъекта, измеряемой в каждом цикле. Для субъектов с массой тела >100 кг введение состава основано на максимальной массе 100 кг (рассчитано, чтобы не превышать 125 мг за цикл). Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением нежелательных явлений. Ответ оценивают каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев и далее каждые 12 недель (± 7 дней). Исследователь использует RECIST v1.1 для оценки ответов по основным и дополнительным конечным точкам, а также по прогрессированию. Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа.

[352] Основной анализ исследования выполняют отдельно для каждой когорты, когда за всеми получавшими лечение субъектами в когорте наблюдают по меньшей мере в течение 6 месяцев, или они покидают исследование, в зависимости от того, что наступит раньше. Основную конечную точку эффективности подтвержденной ORR в соответствии с RECIST v1.1 оценивают для каждой когорты на основе полной аналитической выборки (FAS), включающей всех субъектов, получивших любое количество исследуемого лечения. Для каждой когорты обеспечивают точечную оценку ORR и 90% точные доверительные интервалы (CI) с использованием метода Клоппера-Пирсона.

[353] Промежуточные анализы бесполезности выполняют отдельно для каждой когорты после того, как по меньшей мере 12 субъектов данной когорты прошли лечение, и эффективность можно будет оценить после исходного уровня. Для определения критериев бесполезности используют байесовский прогнозирующий вероятностный подход. Во время каждого промежуточного анализа рассчитывают прогнозируемую вероятность успеха (PPoS). PPoS <10% указывает, что маловероятно, что ORR будет лучше, чем частота ответов текущего стандарта лечения в конце исследования, учитывая промежуточный результат. На основании данных об эффективности и безопасности, а также PPoS когорта может быть досрочно остановлена спонсором.

[354] Критерии включения и критерии исключения пациентов, набранных в исследование, показаны в таблице 6.

Таблица 6. Список критериев включения и исключения

Критерии включения	1. Возраст не менее 18 лет или возраст, установленный законом в соответствии с местным законодательством, в зависимости от того, какой больше 2. Поддающееся измерению заболевание в соответствии с recist v1.1 по оценке исследователя минимум одно безузловое поражение ≥ 10 мм в наибольшем диаметре из необлученной области; или поражение лимфатических узлов ≥ 15 мм в наименьшем диаметре из необлученной области если целевое поражение (поражения) расположены только в ранее
--------------------	---

облученной области, субъект может быть набран только в том случае, если было продемонстрировано прогрессирование поражения «в области» и после одобрения медицинского наблюдателя спонсора

3. Оценка эффективности восточной объединенной онкологической группы 0 или 1

4. Следующие исходные лабораторные данные:
 абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 /мкл при оценке по меньшей мере через 2 недели после стимулирования фактора роста, если применимо количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л при оценке по меньшей мере через 2 недели после переливания составов крови, если применимо гемоглобин ($\geq 8,0$ г/дл) при оценке по меньшей мере через 2 недели после переливания составов крови и/или стимулирования фактора роста, если применимо сывороточный билирубин $\leq 1,5$ x верхняя граница нормы (ULN) или прямой билирубин ≤ 3 x ULN у субъектов с диагнозом синдром Жильбера
 расчетная скорость клубочковой фильтрации (GFR) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² с использованием уравнения согласно исследованию «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD), если применимо
 аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) $\leq 1,5$ x ULN (при наличии метастазов в печени допускается ≤ 3 x ULN)

5. Субъекты, способные к деторождению, по определению в Разделе 4,3, при следующих условиях:
 Должен быть отрицательный результат теста на беременность в сыворотке или моче (минимальная чувствительность 25 мМЕ/мл или эквивалентных единиц бета-хорионического гонадотропина человека [β -hCG]) в течение 3 дней до первой дозы LV. Право на участие имеют субъекты с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отсутствием беременности.
 Должны дать согласие не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого состава
 Должны дать согласие не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава
 В случае сексуальной активности, которая может привести к беременности, нужно последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

6. Субъекты, которые могут быть отцами детей, при следующих условиях:
 Должны дать согласие не сдавать сперму, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая в течение всего периода исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого состава
 В случае сексуальной активности с субъектом, способным к деторождению, таким образом, который может привести к беременности, нужно последовательно использовать 2 высокоэффективных способа контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого

состава

В случае сексуальной активности с беременной или кормящей грудью женщиной, нужно последовательно использовать один из 2 вариантов контрацепции, начиная с момента получения информированного согласия и продолжая на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого состава

7. Необходим доступный и адекватный архивный исходный образец опухоли. Если архивный исходный образец опухоли недоступен, может быть представлен свежий образец биопсии, если это возможно с медицинской точки зрения, или следует связаться с медицинским наблюдателем для рассмотрения этого требования. Предпочтительными являются фиксированные в формалине блоки, залитые парафином (FFPE), и пункционная игла или эксцизионная биопсия метастатического очага.

8. Рецидивирующий, местнораспространенный или метастатический мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого-плоскоклеточный, немелкоклеточный рак легкого-неплоскоклеточный, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, плоскоклеточная карцинома пищевода, и аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного перехода, при которых неэффективны указанные предыдущие линии системного лечения и которые не являются кандидатами на стандартную терапию.

мелкоклеточный рак легкого

- Субъекты должны иметь патологически подтвержденный SCLC
- Должны иметь заболевание на запущенной стадии
- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после предшествующей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии
- Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии
- могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
- Не подходят смешанные SCLC/нейроэндокринные опухоли с гистологией NSCLC

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО-ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ

- Должны иметь патологически подтвержденную плоскоклеточную NSCLC
- Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание
- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии
 - a. У участников должно быть прогрессирование заболевания во время или после комбинированной терапии на основе платины, применяемой для лечения метастатического заболевания
 - b. У участников должно быть прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы адьювантной, неоадьювантной или радикальной химиотерапии на основе платины или сопутствующей химиолучевой схемы для заболевания на ранней стадии или стадии местного распространения.
- Не подходят субъекты с известными мутациями EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или другими требующими

принятия мер мутациями

- Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии
- Должны пройти предшествующую терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
- Субъекты со смешанной гистологией NSCLC подходят при условии, что гистология опухоли преимущественно плоскоклеточная. Не подходят смешанные SCLC/нейроэндокринные опухоли с гистологией NSCLC.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ ПРАК ЛЕГКОГО-НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ

- Должны иметь патологически подтвержденный неплюскоклеточный NSCLC

- Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание

- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии

a. У участников должно быть прогрессирование заболевания во время или после комбинированной терапии на основе платины, применяемой для лечения метастатического заболевания

b. У участников должно быть прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы адьювантной, неоадьювантной или радикальной химиотерапии на основе платины или сопутствующей химиолучевой схемы для заболевания на ранней стадии или стадии местного распространения.

- Не подходят субъекты с известными мутациями EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или другими требующими принятия мер мутациями

- Должна быть предыдущая химиотерапия на основе платины

- Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии

- Должны пройти предшествующую терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний

- Смешанные опухоли классифицируют по преобладающему типу клеток. Субъект не подходит, если у субъекта преимущественно плоскоклеточная гистология NSCLC или если присутствуют мелкоклеточные элементы.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ГОЛОВЫ И ШЕИ

- Должна быть патологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома головы и шеи с локализацией первичной опухоли в ротовой полости, ротоглотке, гортаноглотке и гортани; исключают опухоли, появляющиеся в носоглотке

- Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание

- Должно быть прогрессирование заболевания во время или после предшествующей линии системной терапии

a. Прогрессирование заболевания после лечения составами платины рецидивирующего/метастатического заболевания; или

b. Рецидив/прогрессирование в течение 6 месяцев после последней дозы терапии на основе платины, назначаемой в виде части мультимодальной терапии в лечебных условиях

- Не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии

	<ul style="list-style-type: none"> • могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний <p>ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должна быть патологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома пищевода • Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии • Должна быть предыдущая химиотерапия на основе платины • Не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на поздней стадии <p>АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должны иметь патологически подтвержденная аденокарцинома желудка или GEJ • Должно быть неоперабельное местнораспространенное или метастатическое заболевание • Должна быть предшествующая терапия на основе платины • Должно быть прогрессирование заболевания во время или после системной терапии • Участники с известной сверхэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) ранее должны пройти терапию, нацеленную на HER2 • Не более 1 линии предшествующей цитотоксической химиотерапии своего заболевания на поздней стадии • Субъекты с известным дефицитом репарации ошибок репликации (dMMR) и/или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) могли раньше получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний
Критерии исключения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Активное одновременное злокачественное новообразование или предшествующее злокачественное новообразование в течение последних 3 лет 2. Известные активные поражения центральной нервной системы 3. Любая продолжающаяся клинически значимая токсичность, связанная с предшествующим лечением (2 степени или выше) 4. Текущая сенсорная или моторная невропатия ≥ 2 степени 5. Прошел предыдущую лучевую терапию в течение 2 недель после начала исследуемого лечения

[355] LV представляет собой стерильную, не содержащую консервантов лиофилизированную лепешку или порошок от белого до почти белого цвета для восстановления для IV введения. LV поставляют в одноразовых стеклянных флаконах. Каждый флакон с лекарственным средством содержит LV для инъекции, трегалозу, гистидин и полисорбат 80. На флаконах с лекарственным средством указано номинальное содержание 40 мг/флакон. Каждый флакон содержит 45 мг LV. Имеется достаточный избыток, чтобы можно было взять 40 мг LV для использования.

[356] При восстановлении 8,8 мл воды для инъекций (WFI), Фармакопея США (USP), концентрация восстановленного продукта LV составляет 5 мг/мл. Восстановленное лекарственное средство представляет собой прозрачный или слегка

опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета без видимых твердых частиц. рН составляет приблизительно 6,0. Восстановленный раствор затем разбавляют стерильным 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций, класса USP или эквивалентного, для IV введения.

[357] Модификации доз при токсичности, связанной с лечением описаны в таблице 7. максимальные дозы после модификации составляют:

- 100 мг для субъектов уменьшали до 1,0 мг/кг
- 75 мг для субъектов уменьшали до 0,75 мг/кг

Таблица 7. Уровни дозы

Уровень дозы	Доза	Максимальная Доза
Начальная доза	1,25 мг/кг	125 мг
-1	1,0 мг/кг	100 мг
-2	0,75 мг/кг	75 мг

[358] Дозы, сниженные из-за токсичности, связанной с LV, не следует повторно увеличивать.

[359] Если у субъекта имеется клинически значимое неразрешенное АЕ в 1 день 2 цикла (C2) или позже, начало цикла может быть отложено.

[360] В случае, если субъект не может переносить уровень своей дозы, можно назначить дополнительные циклы лечения (C2 или позже) при более низком уровне дозы после одобрения медицинским наблюдателем.

[361] Цели и конечные точки описаны в таблице 5. Подтвержденную частоту объективных ответов (ORR) определяют как долю субъектов, достигших подтвержденного полного ответа (CR) или частичного ответа (PR) согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя. Субъекты, у которых нет по меньшей мере 2 оценок ответа после исходного уровня (первоначальный ответ и подтверждающее сканирование) считаются не ответившими.

[362] Частоту контроля заболевания (DCR) определяют как долю субъектов, достигших подтвержденного CR или PR согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя или отвечающих критериям SD по меньшей мере один раз после начала исследуемого лечения с минимальным интервалом 6 недель. Субъекты, у которых нет по меньшей мере 1 оценки ответа после исходного уровня считаются не ответившими.

[363] Продолжительность ответа (DOR) определяют как время от первой фиксации объективного ответа (CR или PR с последующим подтверждением) до первой фиксации PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

Данные DOR подвергают цензуре, как описано ниже:

- субъекты, у которых нет PD и которые все еще находятся в исследовании на момент анализа, подвергаются цензуре по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.

- субъектов, начавших новое противораковое лечение до подтверждения PD,

подвергают цензуре по дате последней оценки заболевания перед началом нового лечения.

- субъектов, исключенных из исследования до подтверждения PD, подвергают цензуре по дате последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.

DOR рассчитывают только для субъектов, достигших подтвержденного CR или PR.

[364] Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) определяют как время с начала исследуемого лечения до первой фиксации PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

[365] К PFS применяют те же правила цензурирования, что и для DOR. У субъектов, у которых отсутствует оценка ответа опухоли после первой дозы исследуемого лекарственного средства, время события подвергают цензуре в 1 день.

[366] Общую выживаемость (OS) определяют как время с начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. В отсутствии смерти время выживания, подвергают цензуре по последней дате, когда известно, что субъект жив (то есть по дате последнего контакта).

Таблица 8. Цели и конечные точки

Основная Цель	Соответствующая Основная Конечная точка
Оценка противоопухолевой активности LV	Определенный исследователем подтвержденный ORR, измеренный с помощью RECIST v1.1
Дополнительные Цели	Соответствующие Дополнительные Конечные точки
Оценка безопасности и переносимости LV	Тип, частота, тяжесть, серьезность и взаимосвязь АЕ
Оценка стабильности и управления заболеванием	Определенная исследователем DCR, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка продолжительности ответа у субъектов с ответом на LV	Определенная исследователем DOR, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка PFS субъектов, получавших лечение LV	Определенная исследователем PFS, измеренная с помощью RECIST v1.1
Оценка выживаемости субъектов, получавших лечение LV	OS
Оценка PK LV	Выбранные PK параметры для LV, общего количества антител и MMAE
Оценка иммуногенности LV	Частота АТА на LV
Дополнительные Цели	Соответствующие Дополнительные Конечные точки
Оценка биомаркеров биологической активности и резистентности	Связь между биомаркерами в крови и опухолевой ткани с эффективностью,

Пример 29: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с мелкоклеточным раком легкого

[367] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов нет смешанных SCLC/нейроэндокринных опухолей с гистологией NSCLC.

[368] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

Пример 30: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

[369] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов может быть смешанная гистология NSCLC при условии, что опухоль имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию. У пациентов нет смешанных SCLC/нейроэндокринных опухолей с гистологией NSCLC. У пациентов нет известных мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), киназы анапластической лимфомы (ALK), активных форм кислорода (ROS), BRAF или других действенных мутаций.

[370] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли

согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

Пример 31: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

[371] Пациенты-люди с неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. У пациентов имеется прогрессирование заболевания во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии для своего заболевания на поздней стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний. У пациентов нет преобладающей плоскоклеточной гистологии NSCLC или мелкоклеточных элементов. У пациентов нет известных мутаций EGFR, ALK, ROS, BRAF, киназы рецептора тропомиозина (TRK) или других действенных мутаций.

[372] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

Пример 32: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи

[373] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. У пациентов имеется плоскоклеточная карцинома головы и шеи с основной локализацией опухоли, исходящей из полости рта, ротоглотки, гортаноглотки или гортани. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и во время или после предыдущей системной химиотерапии на основе платины заболевания на запущенной стадии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний.

[374] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза

может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

Пример 33: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода

[375] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической плоскоклеточной карциномой пищевода получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и после предыдущей системной терапии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили химиотерапию на основе платины. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии.

[376] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

Пример 34: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводной аденокарциномой

[377] Пациенты-люди с неоперабельной, местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводной аденокарциномой получают лечение ладиратузумабом ведотином (LV). Рак пациентов экспрессирует LIV1. Заболевание пациентов находится на запущенной стадии, и после предыдущей системной терапии происходило прогрессирование заболевания. Ранее пациентам проводили химиотерапию на основе платины. Ранее пациентам проводили не более 1 линии цитотоксической химиотерапии заболевания на запущенной стадии. Пациенты с рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) ранее получали направленную на HER2 терапию. Пациенты с дефицитом репарации ошибок репликации (dMMR) и/или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) могли ранее получать терапию против PD(L)1, если нет противопоказаний.

[378] LV вводят путем внутривенной (IV) инфузии в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в 1 день каждого 7-дневного цикла. Введение состава не может превышать 100 мг или 125 мг за инфузию для дозы 1,0 мг/кг и 1,25 мг/кг, соответственно. Индивидуальная доза может быть модифицирована на основании связанных с лечением АЕ. Оценку опухоли согласно RECIST v1.1 выполняют каждые 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев,

а затем далее каждые 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы подтверждают с помощью повторных сканирований через 4-6 недель после первого подтверждения ответа. LV вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной IV инфузии каждые 7 дней.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который специфически связывает LIV1 человека,

причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR), обладающую по меньшей мере 95% идентичностью с SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи (LCVR), обладающую по меньшей мере 95% идентичностью с SEQ ID NO:2,

причем раком является солидная опухоль.

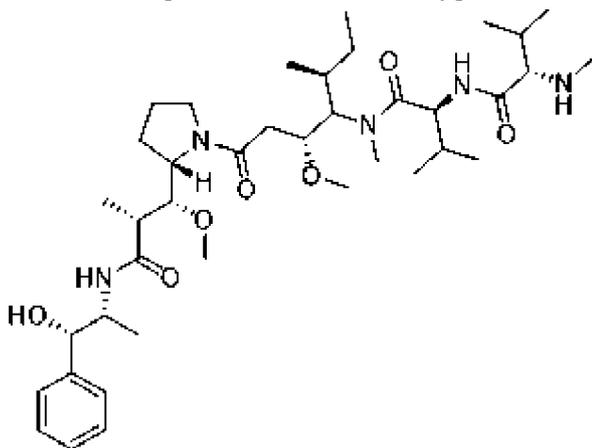
2. Способ по п.1, в котором переменная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит три определяющие комплементарность области (CDR) SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит три CDR SEQ ID NO:2.

3. Способ по п.1 или п.2, в котором переменная область тяжелой цепи обладает по меньшей мере 98% идентичностью с SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи обладает по меньшей мере 98% идентичностью с SEQ ID NO:2.

4. Способ по п.1 или п.2, в котором переменная область тяжелой цепи обладает по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи обладает по меньшей мере 99% идентичностью с SEQ ID NO:2.

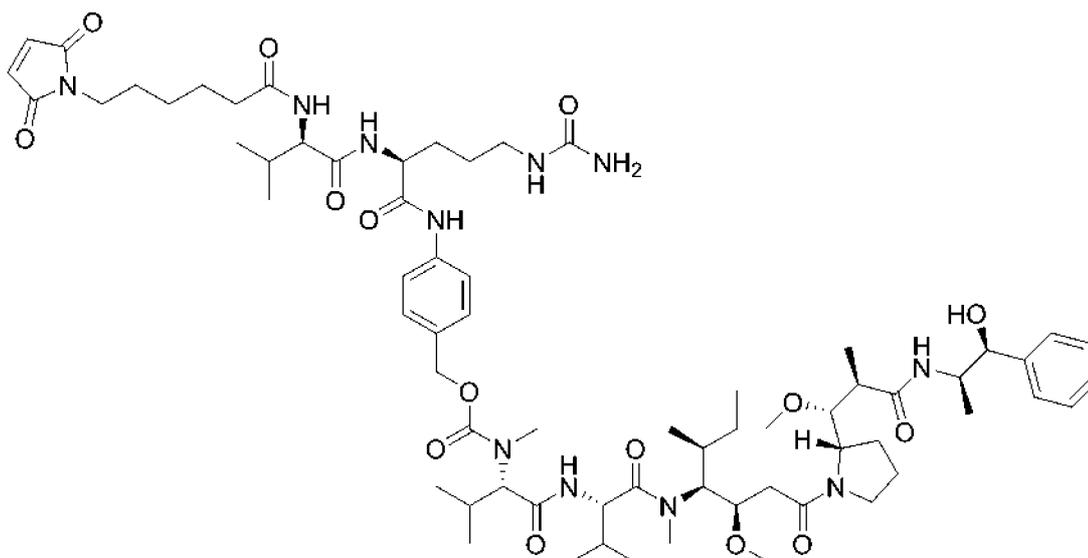
5. Способ по п.1, в котором переменная область тяжелой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:1, а переменная область легкой цепи содержит последовательность SEQ ID NO:2.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгирован с монометилауристатином E (MMAE):



MMAE.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгирован с валин-цитруллин-монометилауристатином E (vcMMAE):



vcMMAE.

8. Способ по п.7, в котором соотношение vcMMAE и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет от приблизительно 1 до приблизительно 8.

9. Способ по п.8, в котором соотношение vcMMAE и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет приблизительно 4.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором доза составляет приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором вводимая доза составляет менее приблизительно 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента за цикл лечения.

12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором вводимая доза составляет менее приблизительно 250 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента за цикл лечения.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором цикл лечения является циклом лечения Q3W.

14. Способ по любому из пп. 1-9, в котором доза составляет приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

15. Способ по п.14, в котором вводимая доза составляет менее приблизительно 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента за цикл лечения.

16. Способ по любому из пп. 1-9, в котором доза составляет приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

17. Способ по п.16, в котором вводимая доза составляет менее приблизительно 125 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента за цикл лечения.

18. Способ по любому из пп. 14-17, в котором цикл лечения является циклом лечения Q1W.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его

антигенсвязывающим фрагментом.

20. Способ по любому из пп. 1-18, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

21. Способ по любому из пп. 1-18, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором солидную опухоль выбирают из группы, состоящей из рака легкого, рака головы и шеи, рака пищевода, рака желудка и рака пищеводно-желудочного перехода.

23. Способ по п.22, в котором солидная опухоль представляет собой рак легкого.

24. Способ по п.23, в котором рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

25. Способ по п.24, в котором субъект ранее получал системную терапию мелкоклеточного рака легкого.

26. Способ по п.25, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии мелкоклеточного рака легкого или после нее.

27. Способ по п.25 или 26, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.

28. Способ по любому из пп. 25-27, в котором субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1.

29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором субъект получал 1 линию системной терапии мелкоклеточного рака легкого.

30. Способ по п.23, в котором рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

31. Способ по п.30, в котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному.

32. Способ по п.30 или 31, в котором немелкоклеточный рак легкого имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию.

33. Способ по п.32, в котором более 85% клеток немелкоклеточного рака легкого имеют плоскоклеточную гистологию.

34. Способ по п.30, в котором немелкоклеточный рак легкого представляет собой неплюскоклеточную карциному.

35. Способ по п.34, в котором субъект получал предыдущую системную терапию немелкоклеточного рака легкого.

36. Способ по п.35, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии немелкоклеточного рака легкого или

после нее.

37. Способ по п.35 или п.36, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.

38. Способ по любому из пп. 35-37, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины.

39. Способ по любому из пп. 35-38, в котором субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1.

40. Способ по любому из пп. 35-39, в котором субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии немелкоклеточного рака легкого.

41. Способ по п.22, в котором солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи.

42. Способ по п.41, в котором рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточную карциному.

43. Способ по п.41 или 42, в котором субъект получал предыдущую системную терапию рака головы и шеи.

44. Способ по п.43, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака головы и шеи или после нее.

45. Способ по п.43 или п.44, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.

46. Способ по любому из пп. 43-45, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины.

47. Способ по любому из пп. 43-46, в котором субъект получал предыдущую терапию ингибитором PD-1 или PD-L1.

48. Способ по любому из пп. 43-47, в котором субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака головы и шеи.

49. Способ по п.22, в котором солидной опухолью является карцинома пищевода.

50. Способ по п.49, в котором карцинома пищевода представляет собой плоскоклеточную карциному.

51. Способ по п.49 или п.50, в котором карцинома пищевода имеет преобладающую плоскоклеточную гистологию.

52. Способ по п.51, в котором более 85% клеток пищевода имеют плоскоклеточную гистологию.

53. Способ по п.49-52, в котором субъект получал предыдущую системную терапию рака пищевода.

54. Способ по п.53, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака пищевода или после нее.

55. Способ по п.53 или п.54, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.

56. Способ по любому из пп. 53-55, в котором субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака пищевода.
57. Способ по п.22, в котором солидная опухоль представляет собой рак желудка.
58. Способ по п.57, в котором раком желудка является аденокарцинома желудка.
59. Способ по п.57 или п.58, в котором субъект получал предыдущую системную терапию рака желудка.
60. Способ по п.59, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака желудка или после нее.
61. Способ по п.59 или п.60, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.
62. Способ по любому из пп. 59-61, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины.
63. Способ по любому из пп. 59-62, в котором у субъекта сверхэкспрессируется рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2).
64. Способ по п.63, в котором субъект получал предыдущую направленную на HER2 терапию.
65. Способ по любому из пп. 59-64, в котором субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака желудка.
66. Способ по п.22, в котором солидная опухоль представляет собой рак пищеводно-желудочного перехода.
67. Способ по п.66, в котором раком пищеводно-желудочного перехода является аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода.
68. Способ по п.66 или п.67, в котором субъект получал предыдущую системную терапию рака пищеводно-желудочного перехода.
69. Способ по п.68, в котором у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания при предыдущей системной терапии рака пищеводно-желудочного перехода или после нее.
70. Способ по п.68 или п.69, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде цитотоксической химиотерапии.
71. Способ по любому из пп. 68-70, в котором субъект получал предыдущую терапию в виде терапии на основе платины или комбинированной терапии на основе платины.
72. Способ по любому из пп. 68-71, в котором у субъекта сверхэкспрессируется рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2).
73. Способ по п.72, в котором субъект получал предыдущую направленную на HER2 терапию.
74. Способ по любому из пп. 68-73, в котором субъект получал 1 линию предыдущей системной терапии рака пищеводно-желудочного перехода.
75. Способ по любому из пп. 1-74, в котором раком является рак поздней стадии.

76. Способ по п.75, в котором раком поздней стадии является рак 3 стадии или 4 стадии.

77. Способ по п.75 или 76, в котором раком поздней стадии является метастатический рак.

78. Способ по любому из пп. 1-77, в котором раком является рецидив рака.

79. Способ по любому из пп. 1-78, в котором рак не является операбельным.

80. Способ по любому из пп. 1-79, в котором субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным.

81. Способ по любому из пп. 1-80, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют LIV1.

82. Способ по любому из пп. 1-81, в котором один или более терапевтических результатов у субъекта улучшаются после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента относительно исходного уровня.

83. Способ по п.82, в котором один или более терапевтических результатов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли ракового происхождения, частоты объективных ответов, продолжительности ответа, времени на ответ, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84. Способ по любому из пп. 1-83, в котором размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно размера опухоли ракового происхождения перед введением антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

85. Способ по любому из пп. 1-84, в котором частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере

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

86. Способ по любому из пп. 1-85, в котором выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

87. Способ по любому из пп. 1-86, в котором общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

88. Способ по любому из пп. 1-87, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

89. Способ по любому из пп. 1-88, в котором у субъекта имеется одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных

явлений.

90. Способ по любому из пп. 1-89, в котором субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91. Способ по п.89 или п.90, в котором одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени или более.

92. Способ по п.89 или п.90, в котором одним или более нежелательными явлениями является серьезное нежелательное явление.

93. Способ по любому из пп. 1-92, в котором путем введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенная инфузия.

94. Способ по любому из пп. 1-93, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде монотерапии.

95. Способ по любому из пп. 1-93, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек.

96. Способ по п.95, в котором ингибитором контрольных точек является антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CTLA4, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3.

97. Способ по п.96, в котором ингибитор контрольных точек выбирают из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A ипилимумаба и тремелимумаба.

98. Способ по п.97, в котором ингибитором контрольных точек является пембролизумаб.

99. Способ по любому из пп. 1-98, в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Способ по любому из пп. 1-99, в котором субъектом является человек.

101. Набор, содержащий:

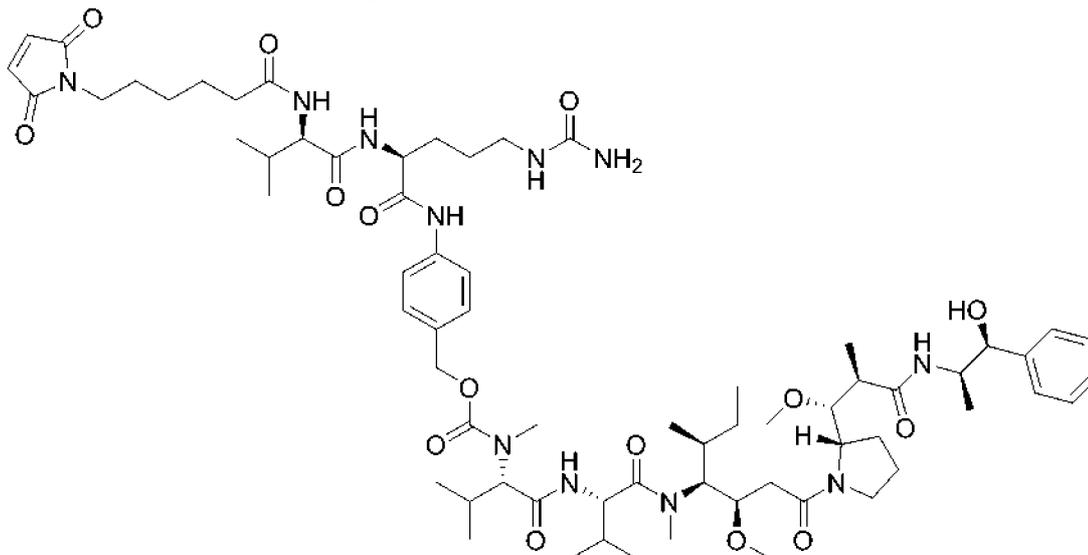
(а) дозу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, который связывает LIV1, в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,8 мг/кг; и

(б) инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно способу по любому из пп. 1-100.

102. Способ лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективной дозы конъюгата антитело к LIV1-лекарственное средство (LIV1-ADC), причем LIV1-ADC содержит гуманизированное антитело hLIV22, конъюгированное с vcMMAE (валин-цитрулин-монометилауристатином E), причем антитело hLIV22 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:1, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:2,

причем vcMMAE имеет структуру:



причем LIV1-ADC вводят приблизительно один раз в неделю.

103. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг массы тела субъекта.

104. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,75 мг/кг до приблизительно 1,67 мг/кг массы тела субъекта.

105. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 0,75 мг/кг массы тела субъекта.

106. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

107. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

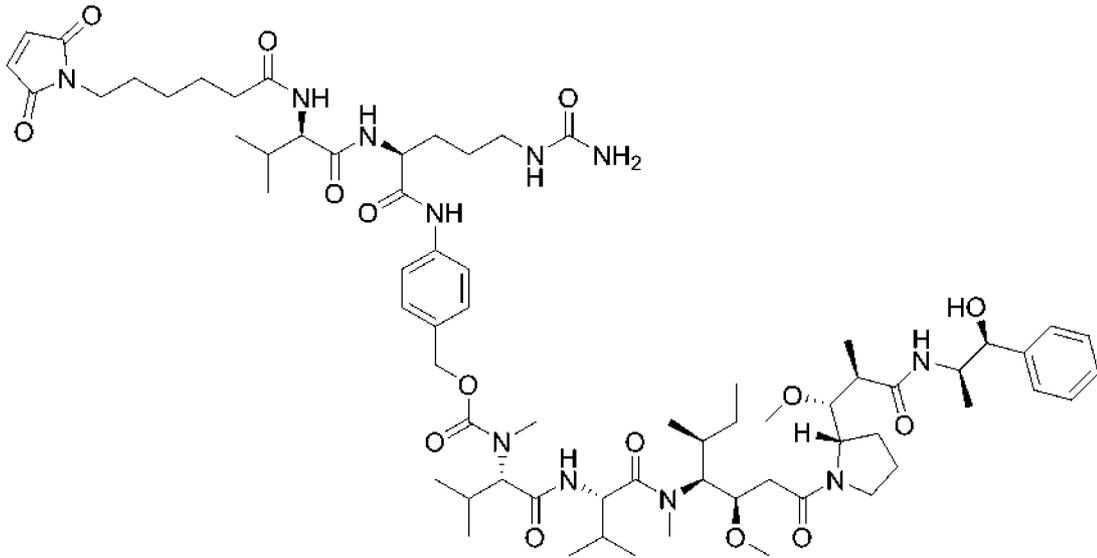
108. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела субъекта.

109. Способ по п.102, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,75 мг/кг массы тела субъекта.

110. Способ лечения субъекта, имеющего или подверженного риску развития LIV1-ассоциированного рака, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективной дозы конъюгата антитело к LIV1-лекарственное средство (LIV1-ADC), причем LIV1-ADC содержит гуманизированное антитело hLIV22, конъюгированное с vcMMAE (валин-цитрулин-монометилауристатином E), причем антитело hLIV22 содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:1, и варибельную область легкой цепи, содержащую последовательность SEQ ID NO:2,

причем vcMMAE имеет структуру:



причем LIV1-ADC вводят два раза за трехнедельный цикл лечения.

111. Способ по п.110, в котором LIV1-ADC вводят в 1 день и 8 день трехнедельного цикла лечения.

112. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг массы тела субъекта.

113. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

114. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

115. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг массы тела субъекта.

116. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 1,75 мг/кг массы тела субъекта.

117. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 2,0 мг/кг массы тела субъекта.

118. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 2,25 мг/кг массы тела субъекта.

119. Способ по п.110 или 111, в котором LIV1-ADC вводят в дозе приблизительно 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

120. Способ по любому из пп. 102-119, в котором соотношение vсMMAE и hLIV22 составляет от 1 до 8.

121. Способ по п.120, в котором среднее значение соотношения vсMMAE и hLIV22 в популяции LIV1-ADC составляет приблизительно 4.

122. Способ по любому из пп. 102-121, в котором LIV1-ассоциированным раком является рак молочной железы.

123. Способ по п.122, в котором раком молочной железы является рак молочной железы, положительный по рецептору эстрогена (ER+).

124. Способ по п.122 или 123, в котором раком молочной железы является рак

молочной железы, положительный по рецептору прогестерона/отрицательный по рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (PR+/HER2-).

125. Способ по п.123 или 124, в котором субъект не является кандидатом на гормональную терапию.

126. Способ по п.122, в котором раком молочной железы является трижды негативный рак молочной железы.

127. Способ по п.126, в котором субъект ранее получил одну негормональную направленную терапию.

128. Способ по п.126, в котором субъект ранее получил один цитотоксический курс лечения.

129. Способ по любому из пп. 123-126, в котором субъект ранее получал два или более цитотоксических курса лечения.

130. Способ по п.122, в котором раком молочной железы является рак молочной железы, положительный по рецептору гормона (HR+).

131. Способ по п.122, в котором раком молочной железы является HER2-положительный рак молочной железы.

132. Способ по п.131, в котором субъект ранее получал два или более цитотоксических курса лечения.

133. Способ по п.122, в котором раком молочной железы является HR+/HER2-отрицательный рак молочной железы.

134. Способ по п.133, в котором субъект подходит для химиотерапии.

135. Способ по п.133 или 134, в котором субъект не является кандидатом на гормональную терапию.

136. Способ по любому из пп. 102-135, в котором раком является рак поздней стадии.

137. Способ по п.136, в котором раком поздней стадии является рак 3 стадии или 4 стадии.

138. Способ по любому из пп. 102-137, в котором раком является метастатический рак.

139. Способ по любому из пп. 102-138, в котором рак не является операбельным.

140. Способ по любому из пп. 102-139, в котором рак является местнораспространенным.

141. Способ по любому из пп. 102-140, в котором раком является рецидив рака.

142. Способ по любому из пп. 102-141, в котором субъект ранее получал стандартную лечебную терапию для лечения рака, и предыдущее лечение оказалось безрезультатным.

143. Способ по любому из пп. 102-142, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и у него отсутствовал ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC.

144. Способ по любому из пп. 102-142, в котором субъект ранее получал лечение

одним или более терапевтическими средствами, и у него возник рецидив после лечения, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC.

145. Способ по любому из пп. 102-142, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами, и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания, причем одно или более терапевтических средств не является LIV1-ADC.

146. Способ по любому из пп. 102-145, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют LIV1.

147. Способ по любому из пп. 102-146, в котором один или более терапевтических результатов у субъекта улучшаются после введения LIV1-ADC относительно исходного уровня.

148. Способ по п.147, в котором один или более терапевтических результатов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли ракового происхождения, частоты объективных ответов, продолжительности ответа, времени на ответ, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

149. Способ по любому из пп. 102-148, в котором размер опухоли ракового происхождения уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% относительно размера опухоли ракового происхождения перед введением LIV1-ADC.

150. Способ по любому из пп. 102-149, в котором частота объективных ответов составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

151. Способ по любому из пп. 102-150, в котором выживаемость субъекта без прогрессирования заболевания составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения LIV1-ADC.

152. Способ по любому из пп. 102-151, в котором общая выживаемость субъекта составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения LIV1-ADC.

153. Способ по любому из пп. 102-152, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения LIV1-ADC.

154. Способ по любому из пп. 102-153, в котором у субъекта имеется одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

155. Способ по любому из пп. 102-154, в котором субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести

одного или нескольких нежелательных явлений.

156. Способ по п.154 или п.155, в котором одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление 3 степени или более.

157. Способ по п.154 или п.155, в котором одним или более нежелательными явлениями является серьезное нежелательное явление.

158. Способ по любому из пп. 102-157, в котором путем введения LIV1-ADC является внутривенная инфузия.

159. Способ по любому из пп. 102-158, в котором LIV1-ADC вводят в виде монотерапии.

160. Способ по любому из пп. 102-158, в котором LIV1-ADC вводят в комбинации с трастузумабом.

161. Способ по любому из пп. 102-160, в котором LIV1-ADC находится в фармацевтической композиции, содержащей LIV1-ADC и фармацевтически приемлемый носитель.

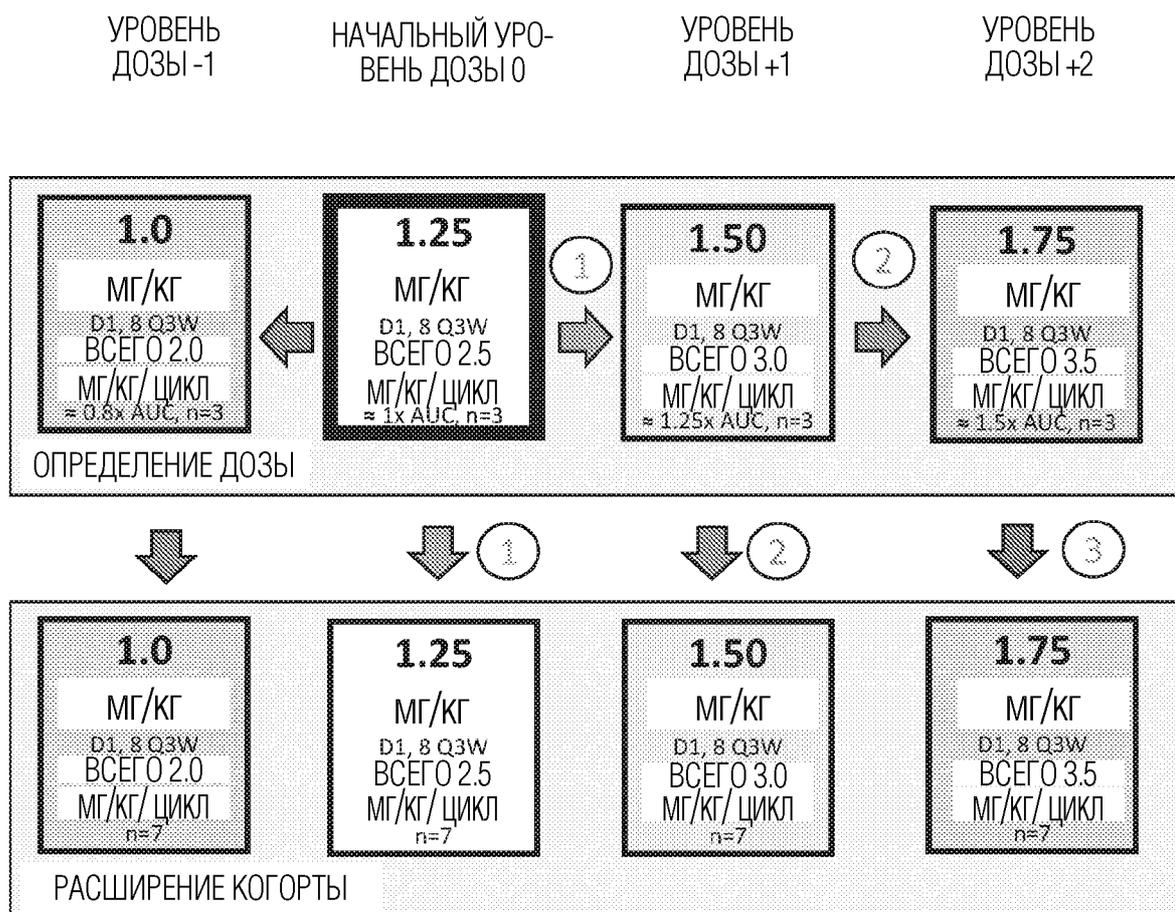
162. Способ по любому из пп. 102-161, в котором субъектом является человек.

163. Набор, содержащий:

(а) дозу в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3,0 мг/кг LIV1-ADC; и

(b) инструкции по применению LIV1-ADC согласно способу по любому из пп. 102-162.

ФИГ. 1



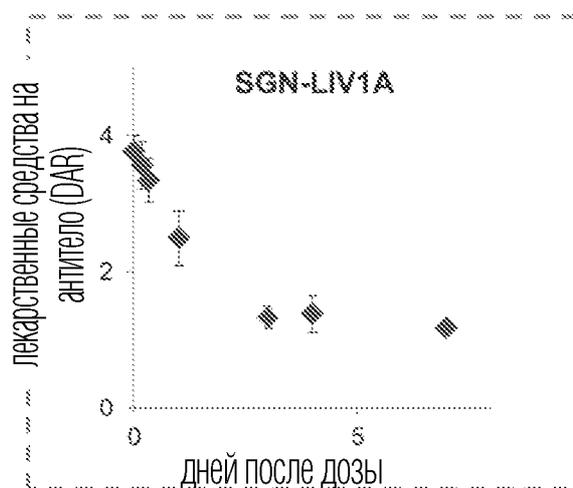
ФИГ. 2

КАЖДАЯ НЕ-ДЕЛЯ	0.75 мг/кг	1.0 мг/кг	1.25 мг/кг	1.5 мг/кг	1.67 мг/кг
относительная AUC до 2,5 мг/кг Q3wks	0.9x	1.2x	1.5x	1.8x	2x
общая доза Q3wks	2.25 мг/кг	3 мг/кг	3.75 мг/кг	4.5 мг/кг	5 мг/кг

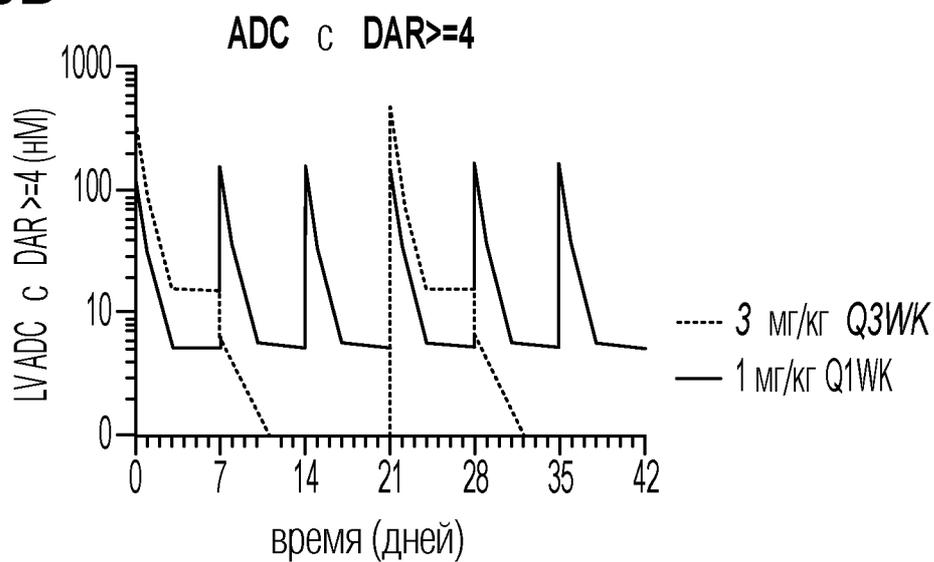
D1 & D8 каждые 3 недели	1.25 мг/кг	1.5 мг/кг	1.75 мг/кг	2.0 мг/кг	2.25 мг/кг	2.5 мг/кг
относительная AUC до 2,5 мг/кг Q3wks	1x	1.2x	1.4x	1.6x	1.8x	2x
общая доза Q3wks	2.5 мг/кг	3 мг/кг	3.5 мг/кг	4 мг/кг	4.5 мг/кг	5 мг/кг

ФИГ. 3А

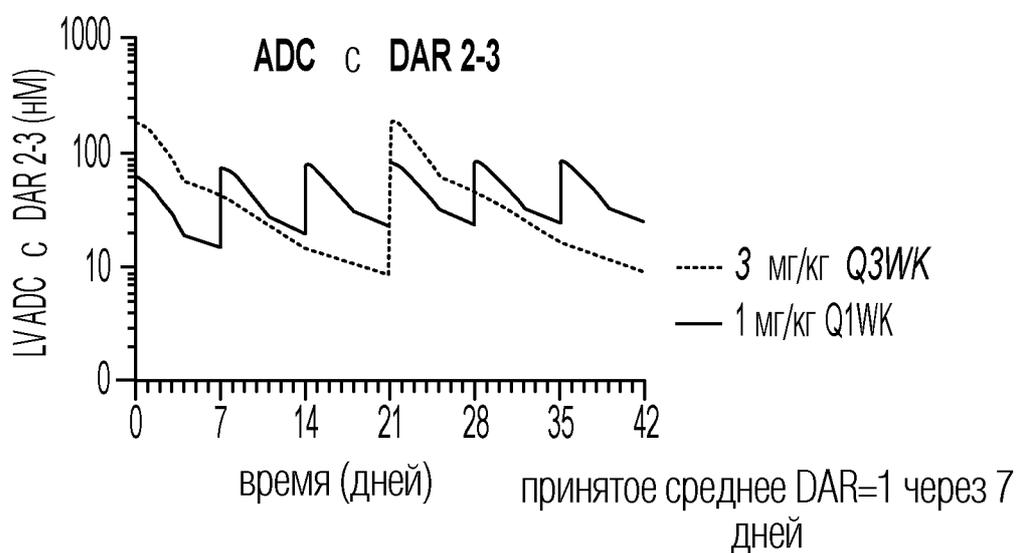
наблюдаемое DAR при схеме введения Q3W



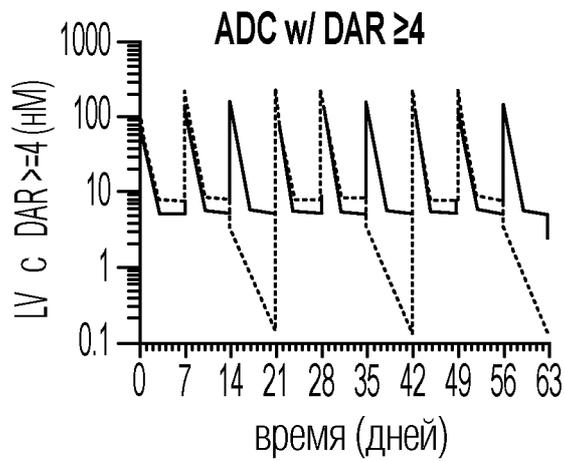
ФИГ. 3В



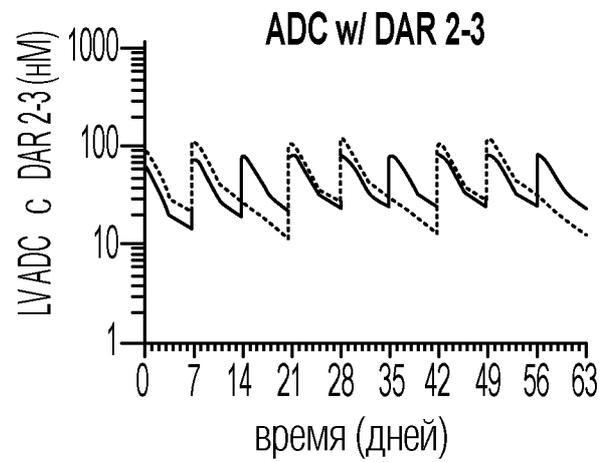
ФИГ. 3С



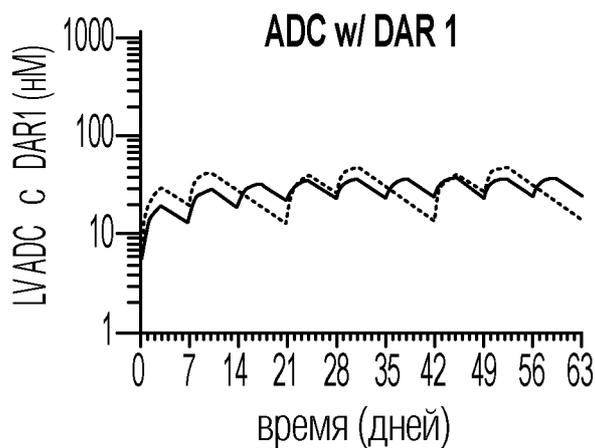
ФИГ. 4А



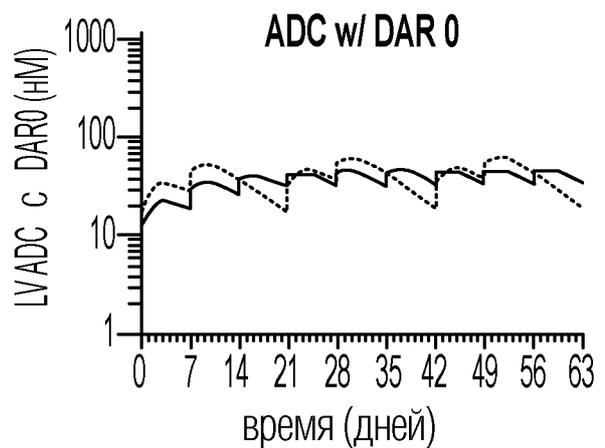
ФИГ. 4В



ФИГ. 4С

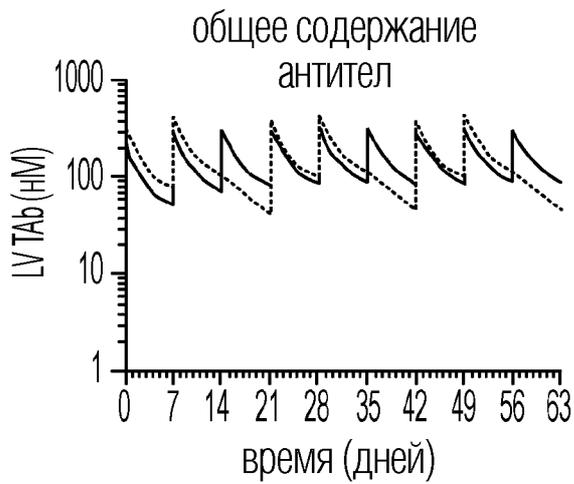


ФИГ. 4D

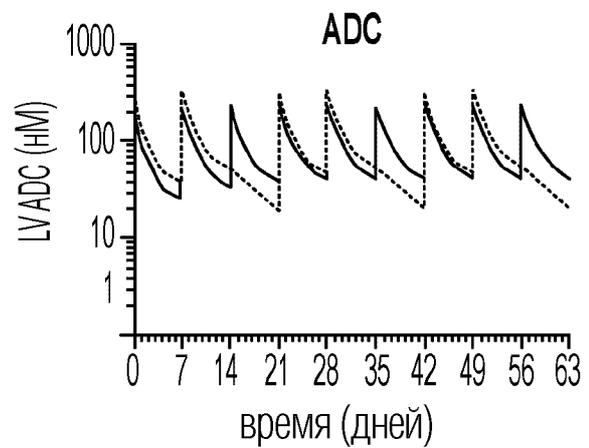


----- 1.5 мг/кг D1, 8 q3wk
 — 1.0 мг/кг q1wk

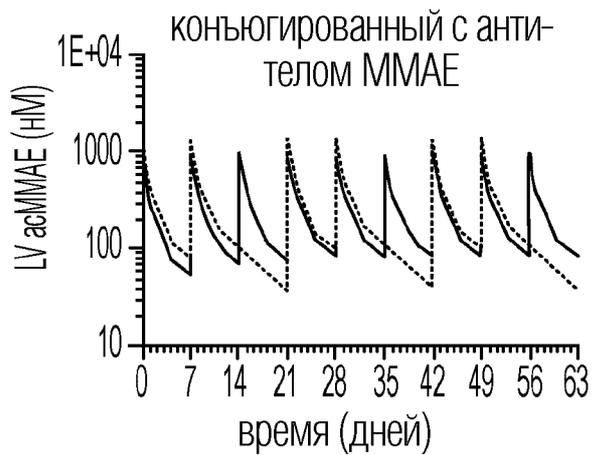
ФИГ. 4Е



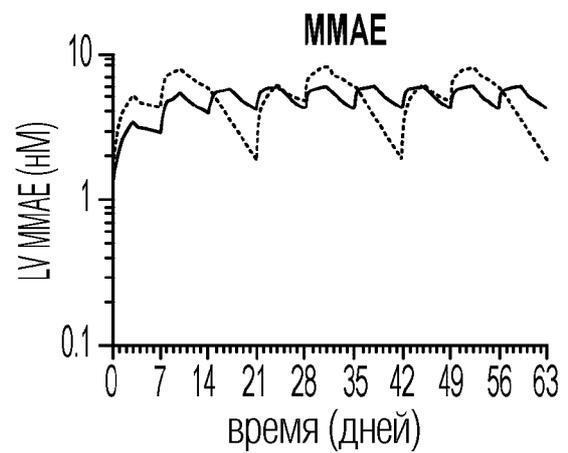
ФИГ. 4F



ФИГ. 4G



ФИГ. 4H

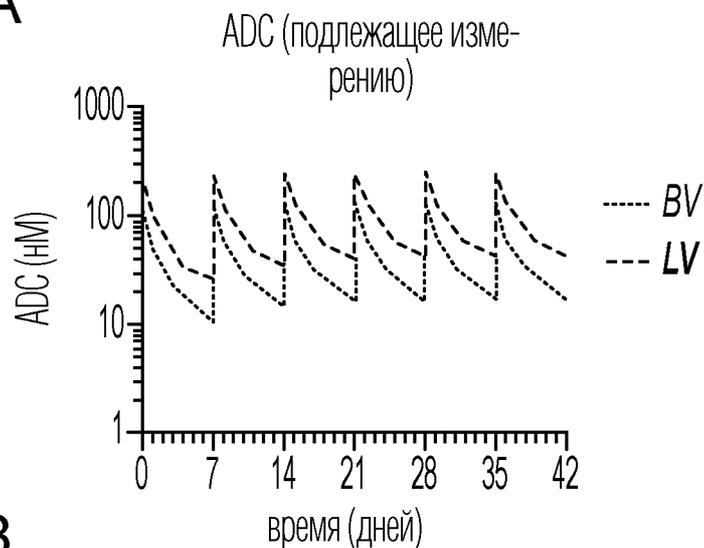


----- 1.5 мг/кг D1, 8 q3wk
 — 1.0 мг/кг q1wk

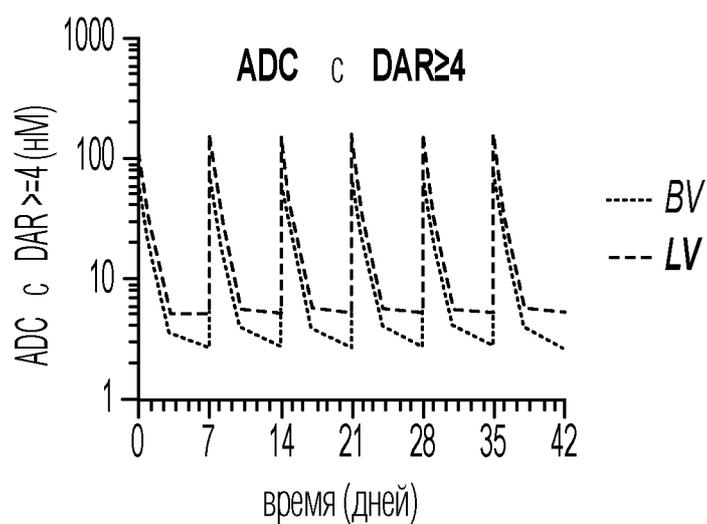
ФИГ. 4I

	LV 1.0 мг/кг Q1wk		LV 1.5 мг/кг D1.8 Q3wk	
	AUC _{0-21день} (нМ* день)	Ctrough (нМ)	AUC _{0-21день} (нМ* день)	Ctrough (нМ)
ADC w/ DAR ≥4	383	2.37	383	0.13
ADC w/ DAR 2-3	963	23.8	964	12.2
ADC w/ DAR 1	678	24.2	679	13.9
ADC w/ DAR 0	906	33.9	908	19.1
общее содержание антител	3072	84.8	3074	43.5
ADC	1751	41.2	1751	20.3
конъюгированный с антителом MMAE	4489	80.1	4490	36.6
MMAE	110	4.20	110	1.87

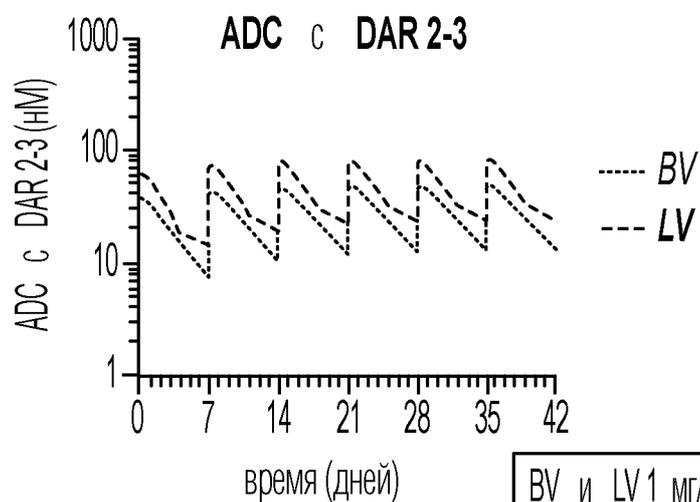
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

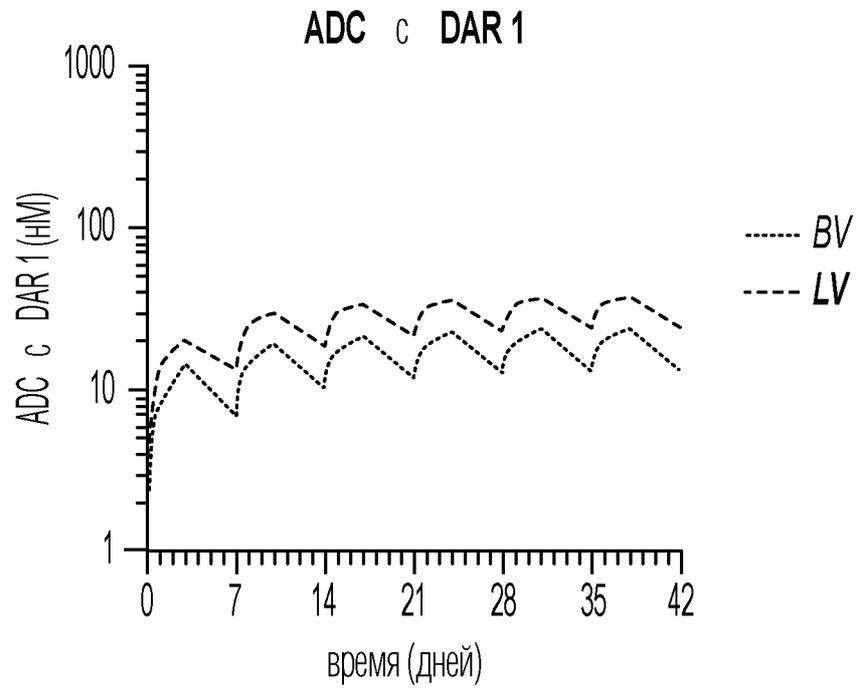


ФИГ. 5С

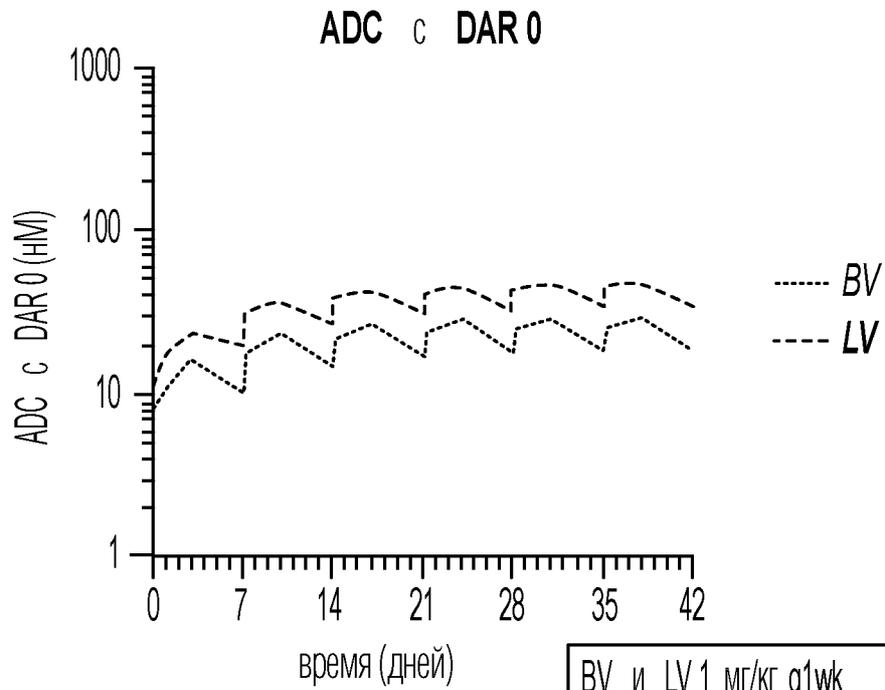


BV и LV 1 мг/кг q1wk
принятое среднее $DAR=1$ через 7 дней

ФИГ. 5D



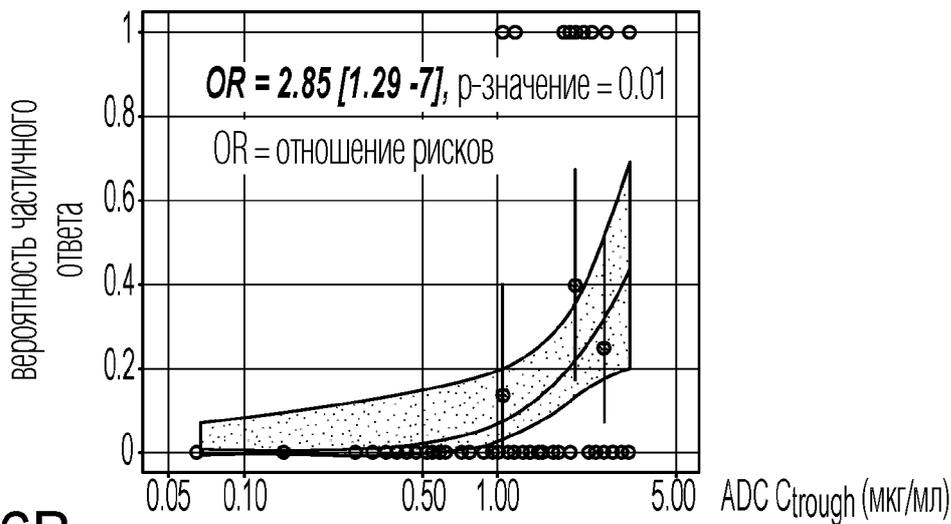
ФИГ. 5E



BV и LV 1 мг/кг q1wk
принятое среднее DAR=1 через 7 дней

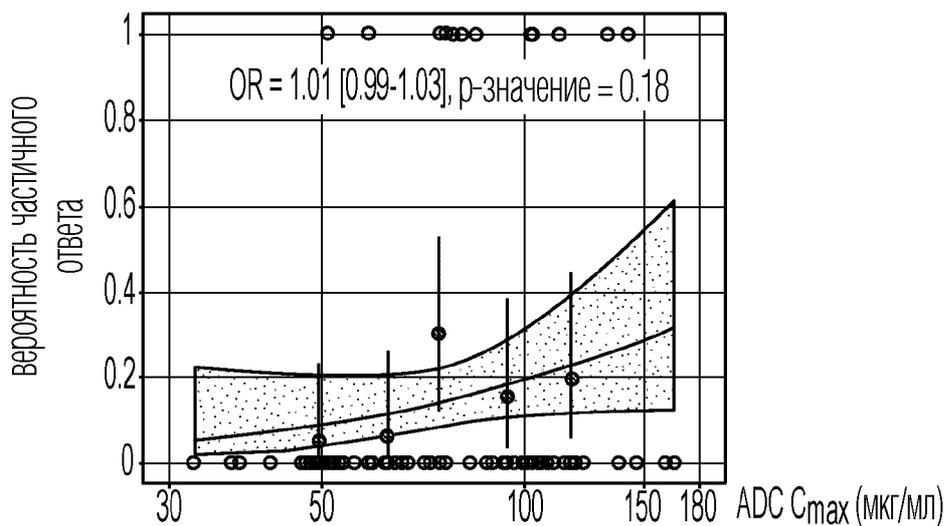
ФИГ. 6А

ADC C_{trough} vs BCR



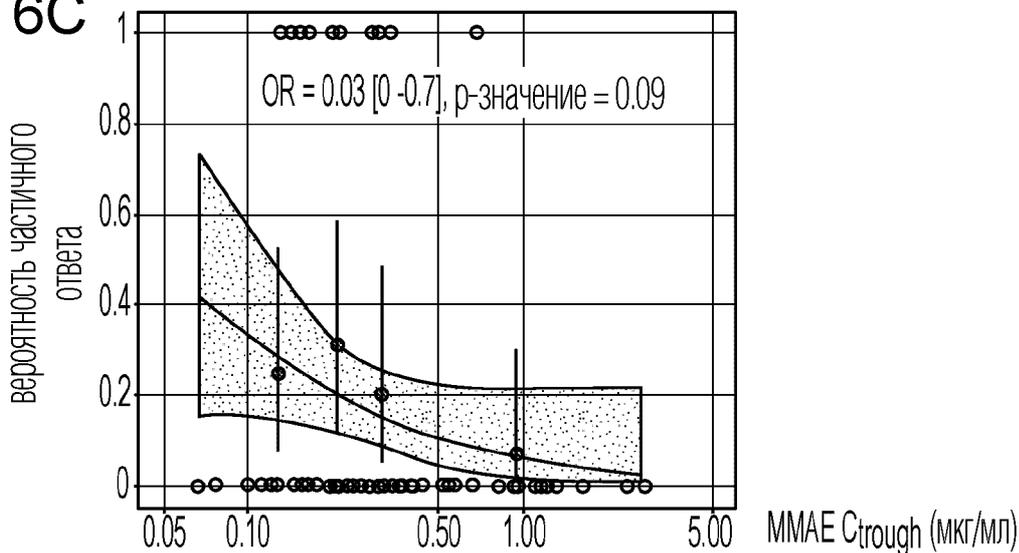
ФИГ. 6В

ADC C_{max} vs BCR



ФИГ. 6С

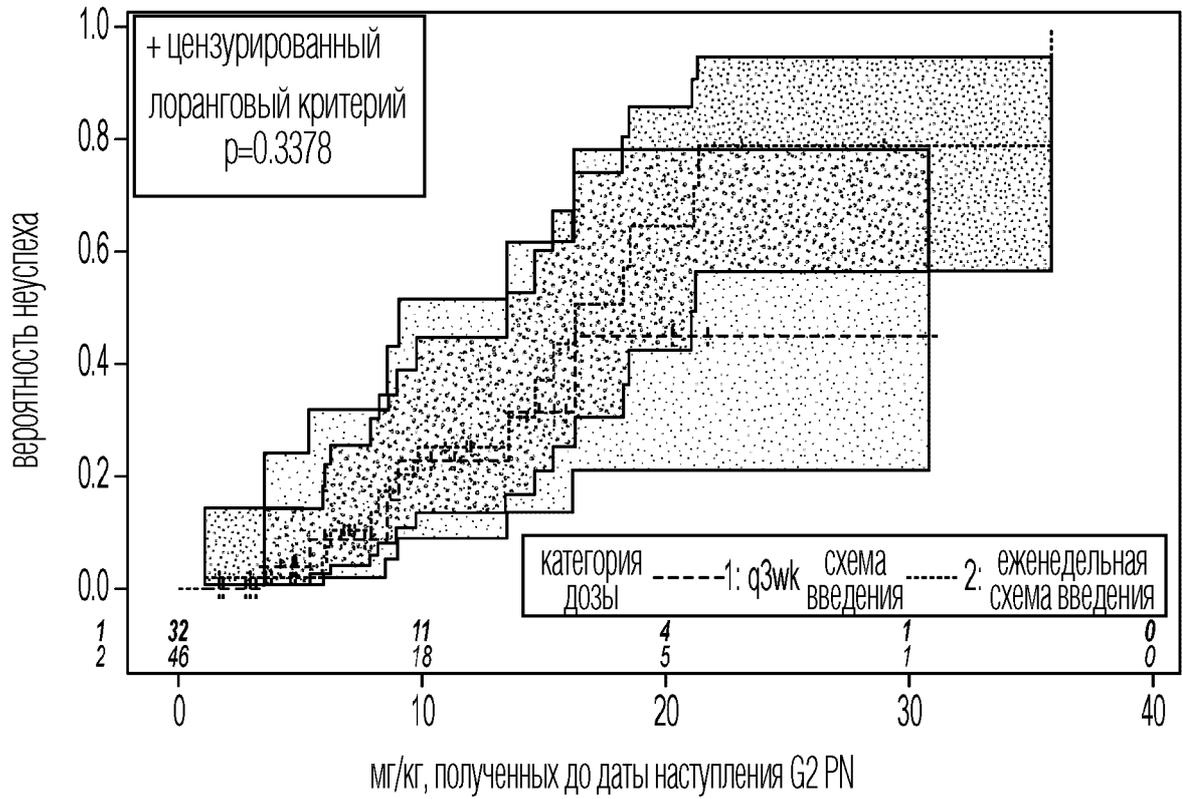
свободный MMAE vs BCR



ФИГ. 7А

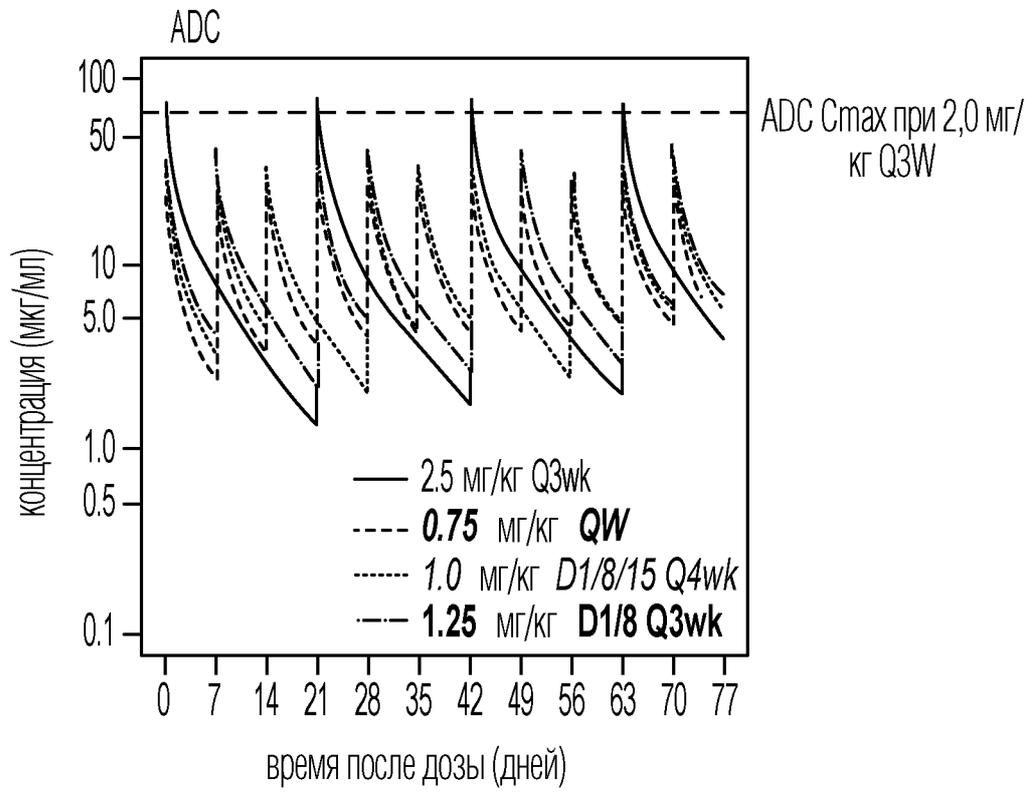
	стандартизированный уровень дозы (мг/кг/нед) ¹							Total
	0.4	0.45	0.6	0.75	0.9	1.05	1.2	
BV исследование 35-01 Q3W								
n	3	0	12	0	11	0	1	27
PN	0		50%		64%		0	48%
Gr\geq2 PN	0		17%		27%		0	19%
нейтропения	0		42%		45%		0	37%
BV исследование 35-02 Q1W								
n	0	3	5	11	12	6	0	37
PN		33%	80%	73%	75%	83%		73%
Gr\geq2 PN		0	40%	27%	33%	67%		35%
нейтропения		33%	0	18%	17%	17%		16%

ФИГ. 7В

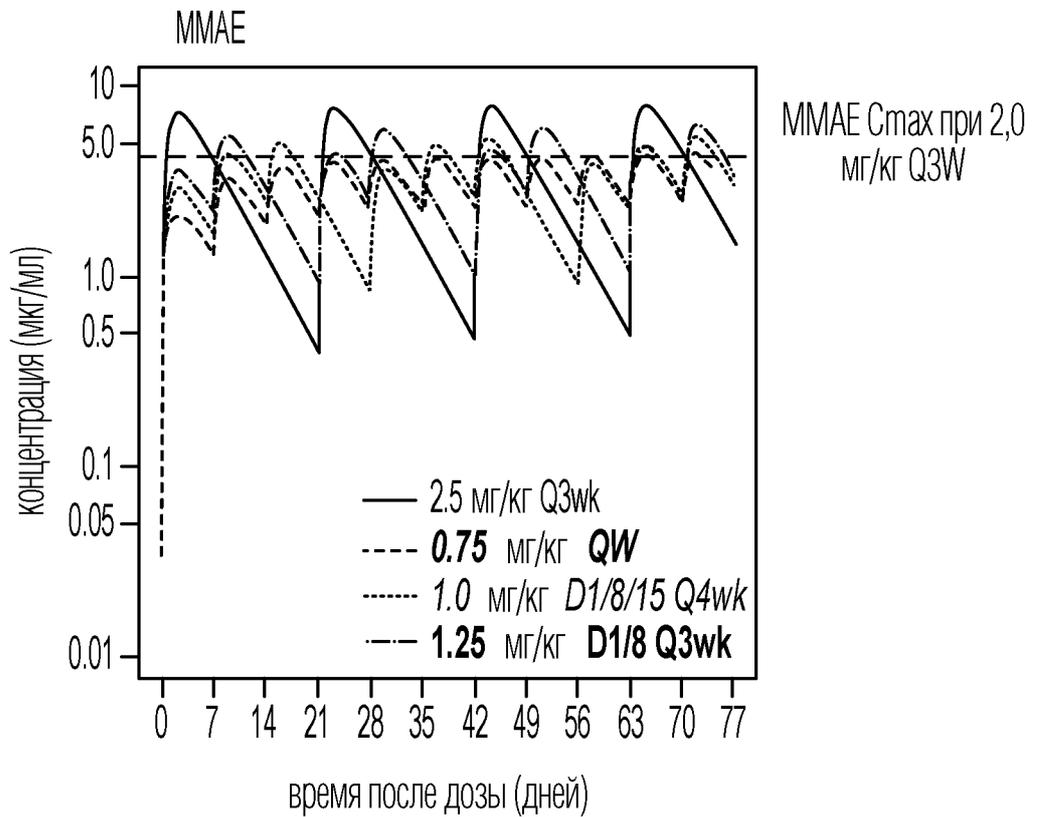


регрессия СРН	HR	95% CI	p-значение
Q1week vs. Q3weeks	1.29	(0.49, 3.40)	0.61

ФИГ. 8А



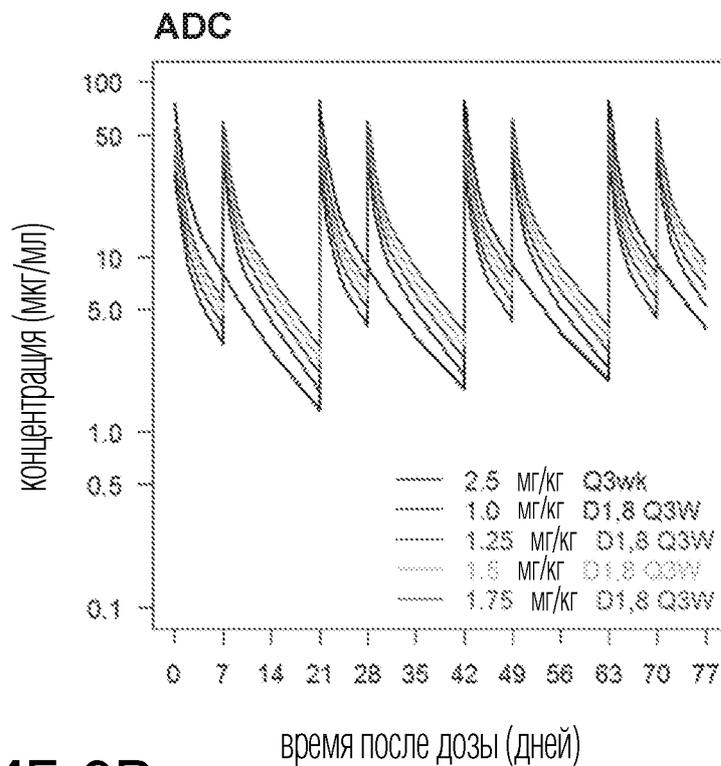
ФИГ. 8В



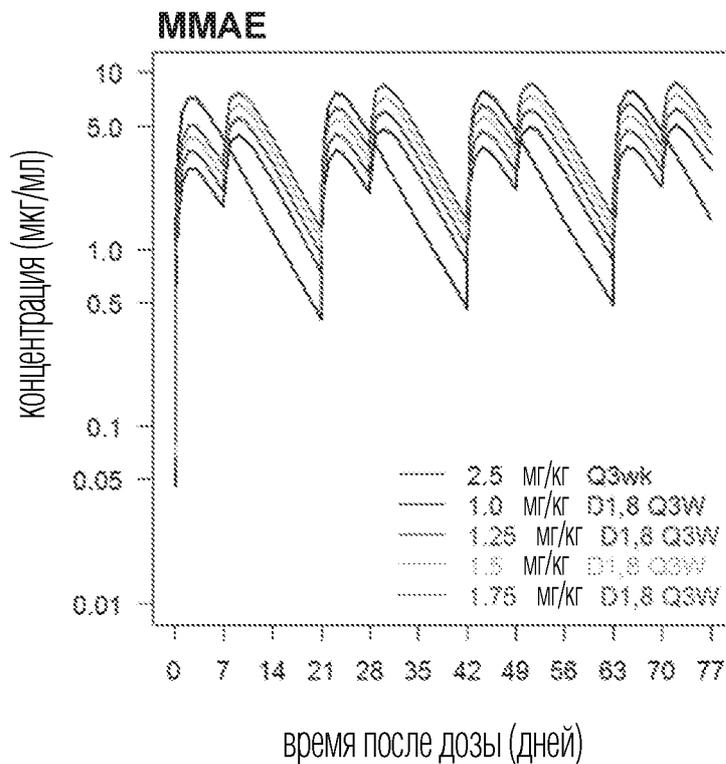
ФИГ. 8С

сценарии моделирования	доза (мг/кг)	график введения дозы	интенсивность дозы (мг/кг/нед)	C _{max,ss} / C _{trough,ss} , c2		AUC _{tau} , c2	
				ADC (мкг/мл)	ММАЕ (нг/мл)	ADC (мкг*день/мл)	ММАЕ (нг*день/мл)
1	2.5	D1 Q3wk	0.83	78.1/1.75	7.69/0.46	208	67.9
2	0.75	QW	0.75	27.1/4.18	4.23/2.3	184	71
3	1.0	D1,8,15 Q4wk	0.75	35.7/2.43	5.41 / 0.91	253	92.4
4	1.25	D1,8 Q3wk	0.83	43.4/2.61	6.06/1.02	207	73.9

ФИГ. 9А



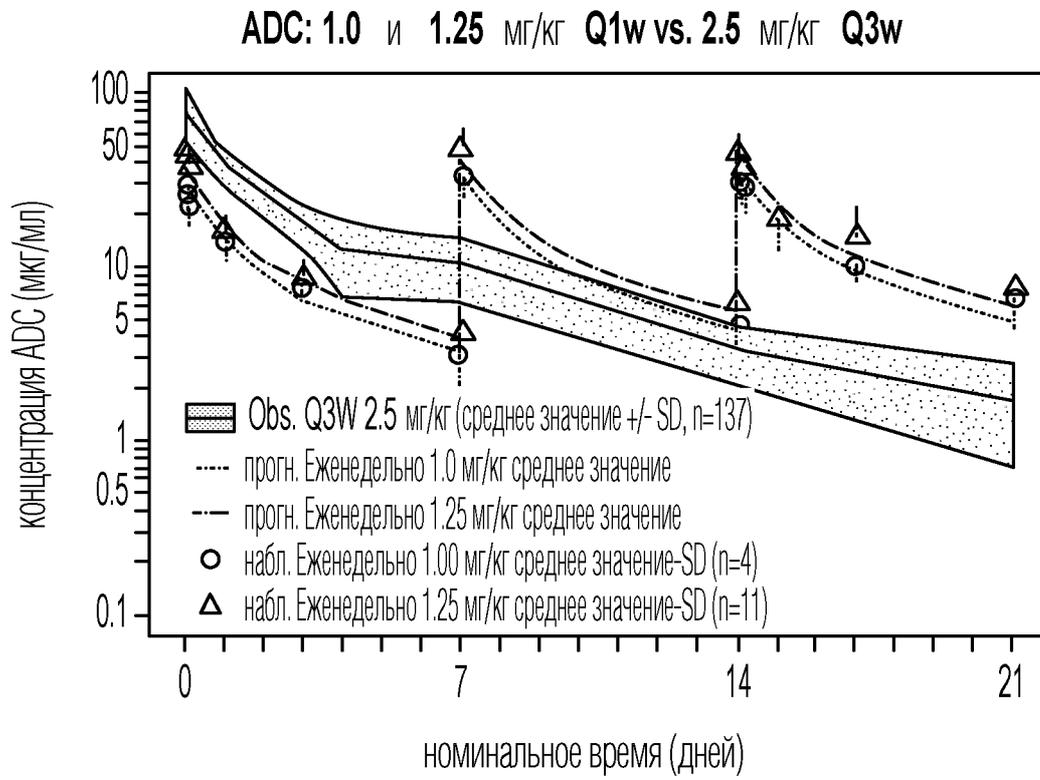
ФИГ. 9В



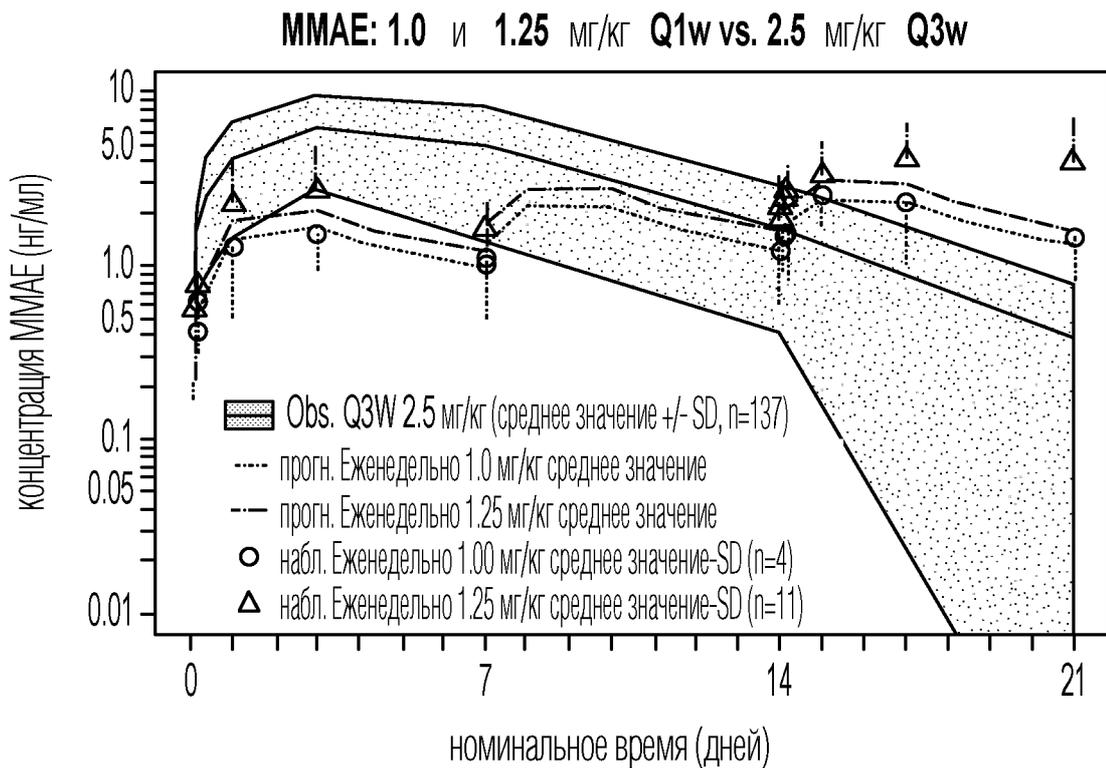
ФИГ. 9С

сценарии моделирования	доза (мг/кг)	график введения дозы	общая доза за 3-недельный цикл (мг/кг)	C _{max} , ₀₋₂₄		AUC ₀₋₂₄	
				ADC (мкг/мл)	ММАЕ (нг/мл)	ADC (мкг*день/мл)	ММАЕ (нг*день/мл)
1	2.5	Q3wk	2.5	78.5	7.80	215	69.3
2	1.0	D1, 8 Q3wk	2.0	35	4.95	171	60.9
3	1.25	D1, 8 Q3wk	2.5	43.7	6.19	214	76.2
4	1.5	D1, 8 Q3wk	3.0	52.5	7.43	257	91.4
5	1.75	D1, 8 Q3wk	3.5	61.2	8.67	299	107

ФИГ. 10А



ФИГ. 10В



ФИГ. 11

