

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290989** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.08.09**

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)  
*A61K 31/555* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2020.11.06**

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ СРЕДСТВА НА  
ОСНОВЕ ПЛАТИНЫ И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ-  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

---

(31) **62/932,181**

(32) **2019.11.07**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2020/081314**

(87) **WO 2021/089794 2021.05.14**

(71) Заявитель:  
**ГЕНМАБ А/С (DK)**

(72) Изобретатель:

**Рангвала Решма А. (US), Брейж  
Эстер С.У., Верплоеген Сандра  
(NL), Абидоие Ойевале О., Никачио  
Леонардо В. (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,  
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,  
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)**

---

(57) В изобретении предусмотрено средство на основе платины (например, карбоплатин) в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF) (например, тизотумабом ведотином), и их применение в способах лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки. В настоящем изобретении также предусмотрены композиции и наборы, содержащие средство на основе платины (например, карбоплатин) и конъюгат антитело-лекарственное средство, связывающийся с TF (например, тизотумаба ведотин) для применения в лечении рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки.

---

**A1**

**202290989**

**202290989**

**A1**

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ  
ПЛАТИНЫ И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ-ЛЕКАРСТВЕННОЕ  
СРЕДСТВО**

**Описание**

**Область техники настоящего изобретения**

[1] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки, посредством комбинации средства на основе платины и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитело к TF)-лекарственное средство.

**Предоставление перечня последовательностей в виде текстового файла ASCII**

[2] Содержание следующей заявки в виде текстового файла ASCII включено в данный документ с помощью ссылки в полном объеме: компьютерночитаемая форма (CRF) списка последовательностей (название файла: 761682002840SEQLIST.TXT, дата записи: 22 октября 2020 года, размер: 6 кБ).

**Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[3] Тканевой фактор (TF), также называемый тромбобластин, фактором III или CD142, представляет собой белок, присутствующий в субэндотелиальной ткани, тромбоцитах и лейкоцитах, необходимый для инициации образования тромбина из зимогена протромбина. Образование тромбина в конечном счете приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскад свертывания крови и функционирует как высокоаффинный рецептор для фактора свертывания VIIa (FVIIa), сериновой протеазы. Полученный комплекс обеспечивает каталитическое событие, отвечающее за инициирование каскадов коагуляции с участием протеаз путем специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих каскадов с участием протеаз, циркулирующих как нефункциональные предшественники, TF представляет собой мощный инициатор, полностью функциональный при экспрессии на клеточных поверхностях.

[4] TF представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора сериновой протеазы VIIa (FVIIa). Связывание FVIIa с TF запускает сигнальные процессы внутри клетки, при этом указанная сигнальная функция играет роль в ангиогенезе. В то время как ангиогенез представляет собой нормальный процесс в росте и развитии, а также в заживлении ран, он также является фундаментальным шагом в переходе опухоли от спящего состояния к злокачественному состоянию. Когда раковые клетки приобретают способность продуцировать белки, участвующие в ангиогенезе (т.е. ангиогенные факторы роста), эти белки высвобождаются опухолью в соседние ткани, за счет чего стимулируется прорастание новых кровеносных сосудов из имеющихся здоровых кровеносных сосудов в направлении опухоли и в нее. Как только в опухоль проникают новые кровеносные сосуды, опухоль может быстро экспандировать и проникать в местные ткани и органы. Через новые кровеносные сосуды раковые клетки могут проникать в кровоток и заселяться в других органах, образуя новые опухоли, также известные как метастазы.

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

[6] Средства на основе платины представляют собой алкилирующие средства, которые ковалентно связываются с ДНК и перекрестно связываются с нитями ДНК, что приводит к ингибированию синтеза и функционирования ДНК, а также ингибированию транскрипции. В течение нескольких десятилетий карбоплатин был одним из вариантов лечения первой линии рекуррентного или метастатического заболевания. В исследовании фазы 2 карбоплатина для лечения рекуррентного или метастатического плоского рака шейки матки общий уровень ответа составил 15% (6/41) с основными токсическими эффектами, включая тошноту и рвоту (48%), анемию (47%), лейкопению (38%) и тромбоцитопению (22%). (Weiss et al., 1990, *Gynecol. Oncol.* 39, 332-336). Добавление паклитаксела оценивали в исследовании фазы 3 цисплатина с паклитакселом или без него, что продемонстрировало значительное улучшение PFS у субъектов с рекуррентной или персистирующей плоскоклеточной карциномой шейки матки стадии IVB; кроме того, частота ответа была значительно выше при комбинированной схеме. Объективные ответы (OR) возникали у 19% (6% полный плюс 13% частичный) субъектов, получавших цисплатин, по сравнению с 36% (15% полный плюс 21% частичный), получавших комбинацию карбоплатин + паклитаксел ( $P = 0,002$ ). Медиана PFS составляла 2,8 и 4,8 месяца в соответствии с цисплатином по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел ( $P < 0,001$ ). Разница в медианной выживаемости (8,8 месяцев по сравнению с 9,7 месяцев) на момент прекращения сбора данных отсутствовала (Moore et al, 2004). Несмотря на повышение эффективности, наблюдаемой при применении цисплатина, профиль токсичности этого средства хуже, чем карбоплатина. Взаимозаменяемость этих 2 средств была оценена в нескольких исследованиях, включая испытание фазы 3, JCOG050. Это исследование продемонстрировало подобную эффективность между комбинацией цисплатина и паклитаксела по сравнению с комбинацией карбоплатин + паклитаксел (медиана OS составляла 18,3 месяца по сравнению с 17,5 месяцев соответственно; значение HR составило 0,994 (90% CI, от 0,79 до 1, 25,  $P = 0,032$ ) и считается стандартом лечения для пациентов с рекуррентной или персистирующей карциномой шейки матки стадии IVB (Kitagawa et al., 2015, *J. Clin. Oncol.* 33, 2129-2135).

[7] Рак мочевого пузыря является опасным для жизни и прогрессирующим заболеванием, обычно начинающимся с оболочки эпителиальной оболочки (то есть уротелия) мочевого пузыря. Инвазивный рак мочевого пузыря может распространяться на лимфатические узлы, другие органы малого таза (вызывая проблемы с функцией почек и кишечника) или другие органы тела, такие как печень и легкие. Стандартными видами лечения рака мочевого пузыря являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и биологическая терапия. Рак мочевого пузыря является пятым по распространенности диагнозом рака в США. Поскольку у пациентов имеется высокий риск повторного возникновения и прогрессирования, рак мочевого пузыря является самым дорогостоящим видом рака для лечения каждого пациента в течение жизни. Несмотря на свою частоту и распространенность, исследования рака мочевого пузыря крайне недостаточно финансируются, что приводит к незначительному прогрессу в улучшении лечения рака мочевого пузыря.

[8] Рак шейки матки составляет значительную медицинскую проблему во всем мире, по оценкам, ежегодно заболеваемость составляет более 500000 новых случаев и 250000 смертей. См. Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В Европейском Союзе ежегодно регистрируется около 34000 новых случаев рака шейки матки и 13000 смертей. См. Hillemanns et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506. Основными типами рака шейки матки являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Длительные инфекции папилломавируса человека (HPV) 16 и 18 типа вызывают большинство случаев рака шейки матки. Стандартом лечения рака шейки матки первой линии являлась терапия на основе платины плюс терапия на основе таксана. Бевацизумаб, антитело к VEGF, было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США

для использования в комбинации с химиотерапией для лечения рака шейки матки, что улучшило общую выживаемость в клинических испытаниях. Лечение первой линии (1L) для рака шейки матки распространенной стадии включает бевацизумаб в комбинации с паклитакселом плюс платина (например, цисплатин или карбоплатин) или паклитаксел плюс топотекан. Несмотря на 48% объективный ответ (ORR) и среднюю общую выживаемость (OS), составляющую приблизительно 18 месяцев, к сожалению, почти у всех пациентов после этого лечения 1L возникает рецидив. См. Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В 2018 году пембролизумаб (антитело к белку запрограммированной клеточной смерти 1) получил ускоренное одобрение в Соединенных Штатах Америки для лечения 2L+ пациентов с положительным по отношению к лиганду белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) (комбинированный положительный результат  $\geq 1\%$ ) рекуррентным или метастатическим раком шейки матки (r/mCC). Частота объективного ответа (ORR) на пембролизумаб составляла 14% при этих условиях, при этом 42% пациентов ранее получали лечение бевацизумабом. См. Corp. MSD. KEYTRUDA® (пембролизумаб) для инъекций, для внутривенного применения. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 06/2018. Большинство пациентов, вовлеченных в исследование, имели плоскоклеточный тип по результатам гистологического анализа (92%) (в том же месте), поэтому мало известно об эффективности пембролизумаба у пациентов с неплюскоклеточным типом по результатам гистологического анализа. Большинство пациентов второй линии (и не только) с рекуррентным или метастатическим раком шейки матки не получают эффекта от лечения пембролизумабом. Эти данные подчеркивают немедленную потребность в более эффективных видах терапии, обеспечивающих клинические преимущества для более широкой популяции пациентов с r/mCC, ранее получавших двойную химиотерапию бевацизумабом или без него и не ограничивавшихся экспрессией биомаркеров. Для лечения второй линии (2L) пациенты часто получают лечение в виде монотерапии, включая без ограничения: пеметрексед, топотекан, доцетаксел, набпаклитаксел, винорельбин и в некоторых случаях бевацизумаб. Мета-анализ лечения в виде монотерапии демонстрирует умеренный уровень ответа только 10,9% (т.е. 60 лиц, отвечающих на лечение, из 552 пациентов) и медианную общую выживаемость (OS) приблизительно 7 месяцев. См., например, Burotto *et al.*, 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria *et al.*, 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 19:1632-1637; Coronel *et al.*, 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica *et al.*, 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia *et al.*, 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431; Goncalves *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley *et al.*, 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan *et al.*, 2017, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 29:153-160; Miller *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk *et al.*, 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia *et al.*, 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643; Rose *et al.*, 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin *et al.*, 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder *et al.*, 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; и Torfs *et al.*, 2012, *Eur. J. Cancer.* 48:1332-1340. Пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки стадии IV составляет лишь 15%, что демонстрирует высокую потребность в улучшенной терапии рака шейки матки.

[9] Остается необходимость комбинированной терапии с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью для лечения рака, в частности, для лечения рака мочевого пузыря и рака шейки матки. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, обеспечивая способы лечения рака, такого как рак мочевого пузыря и рак шейки матки, посредством комбинации средства на основе платины и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитело к TF)-лекарственное средство.

[10] Все ссылки, цитируемые в данном документе, включая патентные заявки, патентные публикации и научную литературу, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме, так, как будто каждая отдельная ссылка была специально и отдельно указана с помощью ссылки.

### **Сущность настоящего изобретения**

[11] В данном документе предусмотрен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту средства на основе платины и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитело к TF)-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе

конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят в дозе  $AUC = 5$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят в день 1 приблизительно 21-дневного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины вводят в день 1 приблизительно 21-дневного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак представляет собой рак мочевого пузыря. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе субъект не получал предварительной системной терапии по поводу рака шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой аденокарциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе монометилауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE). В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-

лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

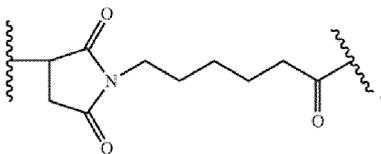
- (i) CDR-H1, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (ii) CDR-H2, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
- (iii) CDR-H3, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, при этом CDR

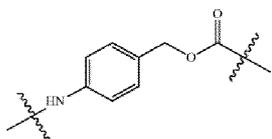
антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и метиллауристатином. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAB-, при этом:

a) TC представляет собой:



b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:





осуществления в данном документе один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе частота объективного ответа 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 соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе длительность 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 конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе субъект подвергается риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе субъект представляет собой человека. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе конъюгат антители-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антители-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

**[12]** Также в данном документе предусмотрен набор, содержащий:

(a) дозировку средства на основе платины, варьирующей в диапазоне от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ ;

(b) дозировку конъюгата антители-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антители-лекарственное средство содержит антители к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометиладельстатином, или его функциональный аналог или его функциональное производное, варьирующее в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг; и

(c) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антители-лекарственное средство в соответствии с любым из вариантов осуществления в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе конъюгат антители-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог. В соответствии с некоторыми из вариантов осуществления в данном документе конъюгат антители-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

**Краткое описание чертежей**

**[13]** На Фиг. 1А-Е представлена серия графиков, изображающих противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и цисплатина в мышинной модели ксенотрансплантата рака шейки матки. **А)** Средний размер опухоли у мышей после обработки контролем IgG1 в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), цисплатином в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (заштрихованный квадрат черного цвета) или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный треугольник черного цвета). Перевернутая стрелка черного цвета указывает день введения дозы тизотумаба ведотина. Перевернутый заштрихованный треугольник черного цвета указывает на день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью штангенциркуля. Величины ошибок показывают стандартную ошибку среднего. \* указывает на  $p < 0,05$  обработки комбинацией тизотумаба ведотин + цисплатин по сравнению с обработкой в виде монотерапии. **В)** Средний размер опухоли у мышей после обработки контролем IgG1 в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), цисплатином в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный круг черного цвета), тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг (заштрихованный квадрат черного цвета) или тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (незаштрихованный треугольник черного цвета). Перевернутая стрелка черного цвета указывает день введения дозы тизотумаба ведотина. Перевернутый треугольник черного цвета указывает на день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью штангенциркуля. Величины ошибок показывают стандартную ошибку среднего. \* указывает на  $p < 0,05$  обработки комбинацией тизотумаба ведотин + цисплатин по сравнению с обработкой в виде монотерапии. **С)** Средний размер опухоли у мышей в день 38 после обработки контролем IgG1 в дозе 4 мг/кг (группа 01), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг (группа 02), тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг (группа 03), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (группа 04), тизотумабом ведотином в дозе 1 мг/кг (группа 05), тизотумабом ведотином в дозе 0,5 мг/кг (группа 06), цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 07), тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 08), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 09), тизотумабом ведотином в дозе 1 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 10) или тизотумабом ведотином в дозе 0,5 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг цисплатина (группа 11). **Д)** Процент выживаемости без опухоли с предельным размером опухоли 1000 мм<sup>3</sup> у мышей, которых обрабатывали контролем IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг (группа 02), только тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг (группа 03), тизотумабом ведотином в дозе 4 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 08) или только цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 07). **Е)** Процент выживаемости без опухоли с предельным размером опухоли 1000 мм<sup>3</sup> у мышей, которых обрабатывали контролем IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг (группа 02), только тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (группа 04), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 09) или только цисплатином в дозе 4 мг/кг (группа 07).

**[14]** На Фиг. 2А-Д представлен график, который изображает противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и цисплатина в мышинной модели рака мочевого пузыря. **А)** Средний размер опухоли у мышей после обработки контролем IgG1-ММАЕ (незаштрихованный круг черного цвета), цисплатином (незаштрихованный квадрат черного цвета), тизотумабом ведотином (заштрихованный квадрат черного цвета) или тизотумабом ведотином в комбинации (незаштрихованный треугольник черного цвета). Перевернутая стрелка черного цвета указывает день введения дозы тизотумаба ведотина. Перевернутый

заштрихованный треугольник черного цвета указывает на день введения дозы цисплатина. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью штангенциркуля. Величины ошибок показывают стандартную ошибку среднего. **В)** Средний размер опухоли у мышей в день 25 после обработки контрольным IgG1-ММАЕ, тизотумабом ведотином, цисплатином или тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином. **С)** Средний размер опухоли у мышей в день 32 после обработки тизотумабом ведотином или тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином. **Д)** Процент выживаемости без опухоли с предельным размером опухоли 500 мм<sup>3</sup> у мышей, обработанных контролем IgG1-ММАЕ, только тизотумабом ведотином, только цисплатином, тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином.

**[15]** На Фиг. 3А-С представлен график, изображающий противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и карбоплатина в мышинной модели рака шейки матки. **А)** Средний размер опухоли у мышей после обработки контролем IgG1 в дозе 2 мг/кг (незаштрихованный круг), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг (заштрихованный круг), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (заштрихованный квадрат) карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный квадрат), карбоплатином в дозе 80 мг/кг (незаштрихованный ромб), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный треугольник) или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 80 мг/кг (заштрихованный треугольник). Стрелки показывают день обработки. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью штангенциркуля. Величины ошибок показывают стандартную ошибку среднего. **В)** Средний размер опухоли у мышей в день 20 после обработки контролем IgG1 в дозе 2 мг/кг (незаштрихованный круг), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг (заштрихованный круг), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (заштрихованный квадрат) карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный квадрат), карбоплатином в дозе 80 мг/кг (незаштрихованный ромб), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный треугольник) или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 80 мг/кг (заштрихованный треугольник). **С)** Процент выживаемости без прогрессирования с предельным размером опухоли 750 мм<sup>3</sup> у мышей, обработанных контролем IgG1 в дозе 2 мг/кг (незаштрихованный круг), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг (заштрихованный круг), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (заштрихованный квадрат) карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный квадрат), карбоплатином в дозе 80 мг/кг (незаштрихованный ромб), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг (незаштрихованный треугольник) или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 80 мг/кг (заштрихованный треугольник).

**[16]** На Фиг. 4А-В представлен график, изображающий противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и цисплатина в мышинной модели ксенотрансплантата рака шейки матки. **А)** Средний объем опухоли у мышей после обработки IgG1 в дозе 2 мг/кг (круг светло-серого цвета), контролем IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг (квадрат серого цвета), тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг (треугольник светло-серого цвета), карбоплатином в дозе 40 мг/кг (треугольник темно-серого цвета) или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг (круг черного цвета). Стрелки показывают день обработки. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью штангенциркуля. Величины ошибок показывают стандартную ошибку среднего. **В)** Процент выживаемости без прогрессирования с предельным размером опухоли 1000 мм<sup>3</sup> у мышей, обработанных контролем IgG1 в дозе 2 мг/кг, контролем IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг, тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг карбоплатином в дозе 40 мг/кг или тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг.

## **Подробное описание настоящего изобретения**

### **I. Определения**

[17] Для того чтобы настоящее изобретение было более понятным, сначала определяются некоторые термины. Как используется в настоящей заявке, если иное прямо не указано в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всему тексту настоящей заявки.

[18] Термин «и/или» при использовании в данном документе следует воспринимать как конкретное раскрытие каждой из двух указанных характеристик или компонентов с другими или без них. Таким образом, термин «и/или», как он используется в такой фразе, как «А и/или В» в данном документе, предполагает включать «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[19] Следует понимать, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, включают «которые содержат» аспекты и варианты осуществления, «состоящие» из них и «по сути состоящие» из них.

[20] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; та the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалистов общим словарем многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

[21] Единицы измерения, префиксы и символы указываются в принятой форме Международной системы единиц (SI). Численные диапазоны включают числа, которые определяют диапазон. Заголовки, представленные в настоящем документе, не являются ограничениями различных аспектов настоящего раскрытия, которые можно получить со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание ее полноты.

[22] Термины «тканевой фактор», «TF», «CD142», «антиген тканевого фактора», «антиген TF» и «антиген CD142» в данном документе используются взаимозаменяемо, и, если не указано иное, включают любые варианты, изоформы и гомологи видов тканевого фактора человека, которые естественно экспрессируются клетками или экспрессируются на клетках, трансфицированных геномом тканевого фактора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тканевый фактор содержит аминокислотную последовательность, найденную по номеру доступа в Genbank NP\_001984.

[23] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящему из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, все четыре соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо охарактеризована. См., например, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь обычно состоит из переменной области тяжелой цепи (сокращенно в данном документе как V<sub>H</sub> или VH) и константной области тяжелой цепи (C<sub>H</sub> или CH). Константная область тяжелой цепи обычно состоит из трех доменов, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub>. Тяжелые цепи, как правило, связаны между собой дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». Каждая легкая цепь обычно состоит из переменной области легкой цепи (сокращенно в данном документе как V<sub>L</sub> или VL) и константной области легкой цепи (C<sub>L</sub> или CL). Константная область легкой цепи обычно состоит

из одного домена,  $C_L$ .  $C_L$  может принадлежать изотипу  $\kappa$  (каппа) или  $\lambda$  (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» в данном документе используются взаимозаменяемо. Если не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в константной области соответствует EU-индексу, как описано в Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991). Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), кодируемому генами константной области тяжелой цепи.

[24] Термин «варибельная область» или «варибельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, которое участвует в связывании антитела с антигеном. Варибельные области тяжелой и легкой цепи ( $V_H$  и  $V_L$  соответственно) нативного антитела могут быть разделены на области гиперварибельности (или гиперварибельные области, которые могут быть гиперварибельными по последовательности и/или в форме структурно определенных петель), также называются областями, определяющими комплементарность (CDR), которые перемежаются с областями, более консервативными, и называются каркасными областями (FR). Известно, что термины «области, определяющие комплементарность» и «CDR», являющиеся синонимами «гиперварибельных участков» или «HVR», относятся к несовместимым последовательностям аминокислот в варибельных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. В общем, существует три CDR в каждой варибельной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой варибельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Известно, что «каркасные области» и «FR» относятся к участкам, которые отличаются от CDR, варибельных областей тяжелой и легкой цепи. В общем, существует четыре FR в каждой полноразмерной варибельной области тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой полноразмерной варибельной области легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). В каждом  $V_H$  и  $V_L$

три CDR и четыре FR обычно расположены от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

[25] Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, обладающих способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с периодом полужизни, составляющим значительные периоды времени, например, по меньшей мере приблизительно 30 мин., по меньшей мере приблизительно 45 мин., по меньшей мере приблизительно один час (ч), по меньшей мере приблизительно два часа, по меньшей мере приблизительно четыре часа, по меньшей мере приблизительно восемь часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов (ч), приблизительно 24 часа или больше, приблизительно 48 часов или больше, приблизительно три, четыре, пять, шесть, семь или более дней и т.д., или любой другой подходящий функционально определенный период (например, время, достаточное для индуцирования, стимулирования, усиления и/или модуляции физиологической реакции, связанной со связыванием антитела с антигеном, и/или время, достаточное для того, чтобы антитело приобрело эффекторную активность). Варибельные участки тяжелой и легкой цепи молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Константные участки антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты комплемента, такие как C1q, первый

компонент в классическом пути активации комплемента. Антитело также может представлять собой биспецифическое антитело, диатило, мультиспецифическое антитело или подобную молекулу.

[26] Термин «моноклональное антитело», используемый в данном документе, относится к препарату молекул антител, рекомбинантно продуцируемых из одной первичной аминокислотной последовательности. Композиция моноклональных антител демонстрирует единую специфичность связывания и аффинность к определенному эпитопу. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, демонстрирующим единую специфичность связывания, имеющим переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Моноклональные человеческие антитела могут быть созданы с помощью гибридомы, содержащей В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного животного, отличного от человека, такого как трансгенная мышь, имеющая геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитый с имортализованной клеткой.

[27] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое практически не содержит других антител, имеющих различные антигенные специфичности (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, по сути не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличающимися от TF). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы TF разных видов. Более того, выделенное антитело может по сути не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. В соответствии с одним вариантом осуществления выделенное антитело включает конъюгат антитела, присоединенный к другому средству (например, лекарственному средству на основе малой молекулы). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления выделенное антитело к TF включает конъюгат антитела к TF с лекарственным средством на основе малой молекулы (например, MMAE или MMAF).

[28] «Человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также является производной от последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека по настоящему раскрытию могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, внесенные путем случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*). Однако термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, не предусматривает включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мыши, были привиты к каркасным последовательностям человека. Термины «человеческие антитела» и «полностью человеческие антитела» используются в качестве синонимов.

[29] Термин «гуманизированное антитело», используемый в данном документе, относится к генетически сконструированному антителу, отличному от человеческого, содержащему константные домены человеческого антитела и переменные домены, отличные от человеческих, модифицированные таким образом, чтобы содержать высокий уровень гомологии последовательностей с переменными доменами человека. Этого можно достичь путем привития шести областей, определяющих комплементарность (CDR), антител, отличных от человеческих, вместе образующих сайт связывания антигена, на гомологичную акцепторную каркасную область человека (FR) (см. WO92/22653 и EP0629240). Для полного восстановления аффинности связывания и специфичности исходного антитела может потребоваться замена каркасных остатков исходного антитела (т.е. отличного от человеческого антитела) на каркасные области человека

(обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связующих свойств антитела. Таким образом, гуманизованное антитело может содержать последовательности CDR, отличные от человеческих, прежде всего человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или несколько аминокислотных обратных мутаций к аминокислотной последовательности, отличной от человеческой, и полностью человеческие константные области. Необязательно дополнительные аминокислотные модификации, которые не являются обратными мутациями, могут быть применены для получения гуманизованного антитела с более приемлемыми характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

**[30]** Термин «химерное антитело», используемый в данном документе, относится к антителу, в котором переменная область происходит от вида, отличного от человека (например, происходит от грызунов), а константная область происходит от другого вида, например человека. Химерные антитела могут быть получены путем конструирования антител. «Конструирование антител» является общим термином, используемым для различных видов модификаций антител и хорошо известным процессом для специалиста в данной области техники. В частности, химерное антитело можно получить с помощью стандартных методик ДНК, как описано в Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может представлять собой генетически или ферментативно сконструированное рекомбинантное антитело. В компетенции специалиста в данной области техники находится создание химерного антитела, и, таким образом, создание химерного антитела по настоящему изобретению может быть осуществлено другими способами, чем описано в данном документе. Для снижения иммуногенности антител разработаны химерные моноклональные антитела для терапевтического применения. Обычно они могут содержать переменные области, отличные от человеческих (например, мыши), которые специфичны для антигена, представляющего интерес, и домены тяжелой и легкой цепи константных областей человеческих антител. Термины «переменная область» или «переменные домены», используемые в контексте химерных антител, относятся к области, содержащей CDR и каркасные области как тяжелых, так и легких цепей иммуноглобулина.

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

**[32]** «Антигенсвязывающий участок» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным целым антителом. Примеры фрагментов антител (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают без ограничения Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>; диатила; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. При переваривании антител папаином образуется два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, которые называются Fab-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный Fc-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином приводит к образованию фрагмента F(ab')<sub>2</sub>, который имеет два антигенсвязывающих сайта и все еще способен к перекрестному сшиванию антигена.

**[33]** «Процент (%) идентичности последовательностей» по отношению к референтной полипептидной последовательности определяется как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые являются идентичными аминокислотным остаткам в референтной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения геп, без учета

каких-либо консервативных замен как часть идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотных последовательностей может быть достигнуто различными способами, находящимися в пределах компетенции специалиста в данной области техники, например посредством общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности последовательностей определенной аминокислотной последовательности А к определенной аминокислотной последовательности В (которую альтернативно можно сформулировать как определенную аминокислотную последовательность А, имеющую или содержащую определенный процент идентичности последовательностей к определенной аминокислотной последовательности В, с ней или против нее), с ней или против нее, рассчитывается следующим образом:

$$100 \text{ умножить на долю } X/Y$$

где X представляет собой количество аминокислотных остатков, зачисленных в качестве идентичных совпадений по последовательности в этой программе выравнивания А и В, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Будет понятно, что когда длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности последовательности А к В не будет равна % идентичности последовательности В к А.

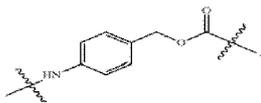
[34] Как используется в данном документе, термины «связывание», «связывается» или «специфически связывается» в контексте связывания антитела с предварительно определенным антигеном обычно представляют собой связывание с аффинностью, соответствующей  $K_D$ , которая составляет приблизительно  $10^6$  М или меньше, например,  $10^7$  М или меньше, например, приблизительно  $10^8$  М или меньше, например, приблизительно  $10^9$  М или меньше, приблизительно  $10^{10}$  М или меньше, или приблизительно  $10^{11}$  М или даже меньше, если определяется, например, посредством технологии BioLayer Interferometry (BLI) в приборе Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве аналита, и при этом антитело связывается с предварительно определенным антигеном с аффинностью, соответствующей  $K_D$ , которая по меньшей мере в десять раз ниже, например, по меньшей мере в 100 раз ниже, например, по меньшей мере в 1000 раз ниже, например, по меньшей мере в 10000 раз ниже, например, по меньшей мере в 100000 раз ниже, чем его  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином), что отличается от предварительно определенного антигена или близкородственного антигена. Количество, с которым  $K_D$  связывания является более низким, зависит от  $K_D$  антитела, так что, когда  $K_D$  антитела очень низкое, тогда количество, с которым  $K_D$  связывания с антигеном является более низким, чем  $K_D$  связывания с неспецифическим антигеном может быть по меньшей мере в 10000 раз ниже (т.е. антитело является высокоспецифичным).

[35] Термин « $K^D$ » (М), как используется в данном документе, относится к константе равновесия диссоциации определенного взаимодействия антитело-антиген. Аффинность, используемая в данном документе, и  $K_D$  являются обратно связанными в зависимости от того, что более высокая аффинность подразумевает более низкую  $K_D$ , а более низкая аффинность подразумевает более высокую  $K_D$ .

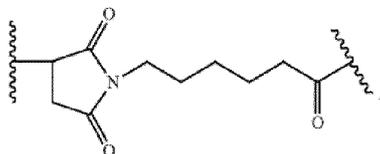
[36] Термин «ADC» относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, которое в контексте настоящего изобретения относится к антителу к TF, которое связано с фрагментом лекарственного средства (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

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

[38] Аббревиатура «РАВ» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[39] Аббревиатура «МС» относится к вставке малеимидокапроила:



[40] Термин «Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

[41] «Средство на основе платины» относится к молекуле или композиции, содержащей молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платину, и применимой в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. Средства на основе платины обычно действуют путем ингибирования синтеза ДНК, а некоторые обладают алкилирующей активностью. Средства на основе платины охватывают те, которые в настоящее время используются как часть схемы химиотерапии, разрабатываемые в настоящее время и те, которые могут быть разработаны в будущем.

[42] Термин «рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, поражающих соседние ткани, а также может метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. После метастазирования можно отметить, что дистальные опухоли являются «производными» опухоли перед метастазированием. Например, опухоль, происходящая из рака шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазированного рака шейки матки.

[43] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого по отношению к субъекту или введению активного средства, с целью возврата, облегчения, улучшения, торможения, замедления или предупреждения начала, прогрессирования, развития, тяжести или повторного возникновения симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, ассоциированных с заболеванием. В соответствии с некоторыми вариантам осуществления заболевание представляет собой рак.

[44] «Субъект» включает любого человека или животного, отличного от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает без ограничения позвоночных животных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» в данном документе используются взаимозаменяемо.

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

продолжительности периодов без симптомов заболевания или предупреждение нарушений или инвалидности вследствие заболевания. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания может быть оценена с помощью различных способов, известных специалистам-практикам, например у людей во время клинических испытаний, в моделях на животных, предусматривающих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*.

[46] В качестве примера для лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоопухолевого средства подавляет рост клеток или рост опухолей на по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% у субъекта (субъектов) (например, одного или нескольких субъектов, получающих лечение) по отношению к субъекту (субъектам), который (которые) не получают лечение (например, один или несколько субъектов, не получающих лечения). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтически эффективное количество противоопухолевого средства угнетает рост клеток или рост опухолей на 100% у субъекта (субъектов) (например, одного или нескольких субъектов, получающих лечение) по отношению к субъекту (субъектам), не получающему (не получающим) лечения (например, один или несколько субъектов, не получающих лечение).

[47] В соответствии с другими вариантами осуществления по настоящему раскрытию регресс опухоли можно наблюдать и он может продолжаться в течение по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 30 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней, по меньшей мере приблизительно 50 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств должна также учитывать «паттерны иммунного ответа».

[48] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или средству на основе платины) включает «профилактически эффективное количество», т.е. любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством для субъекта с риском развития рака (например, субъекта, который имеет предзлокачественное состояние) или страдает от повторного развития рака, подавляет развитие или рецидив рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или повторное развитие рака. «Угнетение» развития или повторного развития рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или повторного развития рака.

[49] Как используется в данном документе, «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или средству на основе платины), которая является более низкой, чем обычная или типичная доза терапевтического соединения, если его вводят отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например рака).

[50] Термин «паттерн иммунного ответа» относится к клиническому ответу, который часто наблюдается у больных раком, которые лечатся иммунотерапевтическими средствами, вызывающими противоопухолевое действие, вызывая специфические для рака иммунные реакции или модифицируя нативные иммунные процессы. Этот паттерн ответа характеризуется благоприятным терапевтическим

эффектом, который следует за начальным увеличением опухолевой нагрузки или появлением новых поражений, что при оценке традиционных химиотерапевтических средств классифицировалось как прогрессирование заболевания и было бы синонимом неэффективности лекарственного средства. Соответственно надлежащая оценка иммунотерапевтических средств может потребовать длительного мониторинга влияния этих средств на целевое заболевание.

[51] Например, противораковое средство способствует регрессии рака у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака до точки устранения рака. Термин «содействие регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противоопухолевым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и длительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению нарушений или инвалидностью вследствие заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» касательно лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном, органном и/или организменном уровне (побочные эффекты), возникающие вследствие введения лекарственного средства.

[52] Термин «устойчивый ответ» относится к длительному эффекту по отношению к снижению роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или меньше по сравнению с размером в начале фазы введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления устойчивый ответ имеет продолжительность по меньшей мере такую же, как продолжительность лечения, или по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза больше, чем продолжительность лечения.

[53] Как используется в данном документе, «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех целевых поражений; «частичный ответ» или «PR» относится к по меньшей мере 30% уменьшению суммы наибольших диаметров (SLD) целевых поражений, принимая за референтное значение исходный уровень SLD; и «стабильное заболевание» или «SD» относится ни к достаточному сокращению целевых поражений, чтобы квалифицироваться как PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицироваться как PD, принимая за референтное значение наименьшую SLD с момента начала лечения.

[54] Как используется в данном документе, «выживаемость без прогрессирования» или «PFS» относится к продолжительности времени во время и после лечения, в течение которого течение заболевания, подлежащего лечению (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать количество времени, в течение которого у пациентов наблюдался полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого у пациентов наблюдалось стабильное заболевание.

[55] Как используется в данном документе, «общая частота ответа» или «ORR» относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частичного ответа (PR).

[56] Как используется в данном документе, «общая выживаемость» или «OS» относится к проценту индивидумов в группе, которые, вероятно, останутся живыми через определенный период времени.

[57] Термин «доза на основе веса», как указывается в данном документе, означает, что доза, введенная субъекту, рассчитывается на основе веса субъекта. Например, когда субъекту с массой тела 60 кг требуется 2,0 мг/кг средства на основе платины или конъюгата антител к TF-лекарственному средству, можно

рассчитать и использовать соответствующее количество средства на основе платины или конъюгата антитело к TF -лекарственное средство (т.е. 120 мг) для введения указанному субъекту.

[58] Использование термина «фиксированная доза» в отношении способов и дозировок по настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят субъекту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) субъекта. Таким образом, фиксированная доза предоставляется не в качестве дозы в мг/кг, а в качестве абсолютного количества средства (например, конъюгата антитело к TF-лекарственному средству и/или средству на основе платины). Например, субъект с весом тела 60 кг и субъект с весом тела 100 кг получают одинаковую дозу антитела или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, 240 мг конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или, например, 750 мг средства на основе платины).

[59] Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими входящими в состав ингредиентами и/или млекопитающим, которого им лечат.

[60] Фраза «фармацевтически приемлемая соль», используемая в данном документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по настоящему изобретению. Примеры солей включают без ограничения сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, фосфат кислоты, изоникотинат, лактат, салицилат, цитрат кислоты, тартрат, олеат, танат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат «мезилат», этансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат, памоат (т.е. 4,4'-метилен-бис-(2-нафтоат)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может предполагать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, стабилизирующий 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 несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

[61] Термины «осуществление введения» или «введение» относятся к физическому введению терапевтического средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Иллюстративные пути введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины включают внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутрибрюшинное, спинальное или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенной инфузии). Фраза «парентеральное введение», используемая в данном документе, означает другие способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает без ограничения внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, интралимфатические, внутриочаговые, внутрикапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, интрадермальные, интраперитонеальные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные и интрастернальные инъекции и инфузии, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути введения включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, вагинально,

ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов.

[62] Термины «исходный уровень» или «значение исходного уровня», используемые взаимозаменяемо в данном документе, могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением средства терапии (например, конъюгата антитело к ТФ-лекарственному средству, как описано в данном документе, и/или средства на основе платины, как описано в данном документе) или в начале введения средства терапии. Значение исходного уровня можно сравнить с референтным значением, чтобы определить уменьшение или улучшение состояния симптома заболевания, рассматриваемого в данном документе, такого как ассоциированное с ТФ заболевание, рассматриваемое в данном документе (например, рак мочевого пузыря или рак шейки матки). Термины «референтная величина» или «референтное значение», используемые взаимозаменяемо в данном документе, могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения средства терапии (например, конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или средства на основе платины, как описано в данном документе). Референтное значение можно измерить один или несколько раз в течение схемы введения дозы или цикла лечения или после завершения схемы введения дозы или цикла лечения. «Референтное значение» может быть абсолютным значением; относительным значением; значением, имеющим верхний и/или нижний предел; диапазоном значений; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению со значением исходного уровня.

[63] Аналогично, «значение исходного уровня» может быть абсолютным значением; относительным значением; значением, имеющим верхний и/или нижний предел; диапазоном значений; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению с референтным значением. Референтное значение и/или значение исходного уровня можно получить от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

[64] Термин «монотерапия», используемый в данном документе, означает, что конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или средство на основе платины представляет собой единственное противоопухолевое средство, которое вводится субъекту во время цикла лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические средства. Например, противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту с раком для лечения симптомов, ассоциированных с раком, но не самого рака, лежащего в их основе, включая, например, воспаление, боль, потерю веса и общее недомогание, можно вводить во время периода монотерапии.

[65] Термин «нежелательное явление» (АЕ), используемый в данном документе, представляет собой любой неблагоприятный и вообще непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевания, ассоциированные с применением медикаментозного лечения. Медикаментозное лечение может иметь одно или несколько ассоциированных АЕ и каждое АЕ может иметь одинаковый или разный уровень тяжести. Ссылка на способы, способные изменить нежелательные явления, означает схему лечения, которая уменьшает частоту и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, ассоциированных с применением другой схемы лечения.

[66] «Серьезное нежелательное явление» или «SAE», как используется в данном документе, представляет собой нежелательное явление, соответствующее одному из следующих критериев:

- Является смертельным или опасным для жизни (как используется в определении серьезного нежелательного явления, «опасный для жизни» относится к явлению, во время которого пациент находился под угрозой

смерти на момент явления; оно не относится к явлению, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым.

- Приводит к стойкой или значительной потере трудоспособности/нетрудоспособности
- Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект
- Является значимым с медицинской точки зрения, то есть определяется как явление, которое ставит под угрозу пациента или может требовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных последствий. При принятии решения о том, является ли АЕ «медицински значимым», необходимо использовать медицинское и научное суждение
- Нуждается в стационарной госпитализации или продолжении существующей госпитализации, за исключением следующего: 1) стандартное лечение или наблюдение за лежащим в основе заболеванием, не ассоциированное с каким-либо ухудшением состояния; 2) выборочное или предварительно запланированное лечение уже существующего заболевания, которое не связано с исследуемым показанием и не ухудшилось с момента подписания информированного согласия; 3) социальные причины и отсрочка ухода при отсутствии ухудшения общего состояния больного.

[67] Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как одну, обе или любую их комбинацию из альтернатив. Как используется в данном документе, форму единственного числа следует понимать как ссылку на форму множества любого процитированного или перечисленного компонента.

[68] Термины «приблизительно» или «по сути состоит из» относятся к значению или составу, находящемуся в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения или состава, определенного специалистом в данной области техники, частично зависящей от того, как значение или состав измеряется или определяется, то есть ограничений системы измерения. Например, «приблизительно» или «по сути состоящий из» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, «приблизительно» или «по сути состоящий из» может означать диапазон до 20%. Кроме того, в частности, по отношению к биологическим системам или процессам, термины могут означать порядок величины или до 5-кратного значения. Если в настоящей заявке и формуле изобретения придаются конкретные значения или составы, если не указано иное, значение «приблизительно» или «по существу состоит из» следует считать находящимся в пределах допустимого диапазона погрешностей для этого конкретного значения или состава.

[69] Термины «один раз в приблизительно неделю», «один раз в приблизительно две недели» или любые другие подобные сроки интервала дозирования, используемые в данном документе, означают приблизительные цифры. Термин «один раз в приблизительно неделю» может включать один раз в семь дней  $\pm$  один день, то есть от одного раза в шесть дней до одного раза в восемь дней. Термин «один раз в приблизительно две недели» может включать один раз в четырнадцать дней  $\pm$  два дня, то есть один раз в двенадцать-шестнадцать дней. Термин «один раз в приблизительно три недели» может включать один раз в двадцать один день  $\pm$  три дня, то есть от раза в восемнадцать дней до одного раза в двадцать четыре дня. Подобные приближения применяются, например, к одному разу в приблизительно четыре недели, одному разу в приблизительно пять недель, одному разу в приблизительно шесть недель и одному разу в приблизительно двенадцать недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления интервал введения дозы, составляющий один раз в приблизительно шесть недель или один раз в приблизительно двенадцать недель, означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любое время, день шестой или двенадцатой недели соответственно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления интервал введения дозы, составляющий один раз в

приблизительно шесть недель или один раз в приблизительно двенадцать недель, означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т.е. понедельника) соответственно.

[70] Как описано в данном документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, если это уместно, его частиц (например, одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

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

## **II. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

[72] В настоящем изобретении предусмотрены конъюгаты антитело к TF-лекарственное средство, которые связываются с TF, для применения в лечении рака, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или для введения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или функциональным производным. В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрено средство на основе платины для применения в лечении рака, при этом средство на основе платины предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии (например, рак шейки матки 3 стадии или рак шейки матки 4 стадии или метастатический рак шейки матки). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект имеет рецидивирующий, рекуррентный и/или метастатический рак шейки матки.

### *A. Антитело к TF*

[73] Как правило, антитела к TF по настоящему раскрытию связывают TF, например человеческий TF, и оказывают цитостатическое и цитотоксическое влияние на злокачественные клетки, такие как клетки рака мочевого пузыря или клетки рака шейки матки. Антитела к TF по настоящему раскрытию предпочтительно являются моноклональными и могут быть мультиспецифическими человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепными антителами, Fab-фрагментами, F(ab')-фрагментами, фрагментами, полученными с помощью библиотеки экспрессии Fab, и TF-связывающими фрагментами любого из вышеперечисленных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к TF по настоящему раскрытию специфически связывают TF. Молекулы иммуноглобулина по настоящему раскрытию могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекулы иммуноглобулина.

[74] В соответствии с определенными вариантами осуществления по настоящему изобретению антитела к TF представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), как описано в настоящем документе, и включают без ограничения Fab, Fab' и F(ab')<sub>2</sub>, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфидные Fv (sdFv) и фрагменты,

содержащие либо домен  $V_L$ , либо домен  $V_H$ . Антигенсвязывающие фрагменты, включая одноцепочечные антитела, могут включать вариабельную (вариабельную) область (области) отдельно или в комбинации с целым или частью из следующего: шарнирной области, доменов CH1, CH2, CH3 и CL. В настоящее изобретение также включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной (вариабельной) области (областей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к TF или их антигенсвязывающие фрагменты являются человеческими, мышинными (например, мыши и крысы), ослы, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюда, лошади или курицы.

[75] Антитела к TF по настоящему раскрытию могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или более высокой специфичности. Мультиспецифические антитела могут быть специфичны для различных эпитопов TF или могут быть специфичными как для TF, так и для гетерологического белка. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69; патенты США №№ 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[76] Антитела к TF по настоящему изобретению могут быть описаны или указаны в терминах определенных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности определенной CDR или FR можно легко определить с помощью любой из ряда хорошо известных схем, включая описанные Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (нумерация согласно схеме Kabat); Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273:927-948 (нумерация согласно схеме Chothia); MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." (нумерация согласно схеме Contact); Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (нумерация согласно схеме IMGT); Honegger A and Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (нумерация согласно схеме Aho); та Martin *et al.*, "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (нумерация согласно схеме AbM). Пределы определенной CDR могут изменяться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «CDR» или «область, определяющая комплементарность» или отдельные определенные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) определенного антитела или его области (например, его вариабельные области) необходимо понимать как такие, которые охватывают (или являются специфическими) CDR, как определено любой из вышеупомянутых схем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в определенной аминокислотной последовательности области  $V_H$  или  $V_L$ , подразумевается, что такая CDR имеет последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в пределах вариабельной области, как определено с помощью любой из вышеупомянутых схем. Может быть определена схема для идентификации конкретной CDR или нескольких CDR, например, CDR, как определено с помощью способа Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

[77] Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR, предусмотренных в данном документе, осуществляется в соответствии со схемой нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77. Последовательности CDR, предусмотренные в данном документе для

антител к TF конъюгата антитела к TF-лекарственное средство, соответствуют способу IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27, 55-77.

[78] В соответствии с определенными вариантами осуществления антитела по настоящему раскрытию содержат одну или более CDR антитела 011. См. WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Настоящее изобретение охватывает антитело или его производное, содержащее переменный домен тяжелой или легкой цепи, при этом указанный переменный домен содержит (а) совокупность из трех CDR, в которых указанная совокупность CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (b) совокупность из четырех каркасных областей, в которых указанная совокупность каркасных областей отличается от совокупности каркасных областей в моноклональном антителе 011, и в которых указанное антитело или его производное связывается с TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[79] В соответствии с одним аспектом в данном документе также предусмотрены антитела к TF, конкурирующие с тизотумабом за связывание с TF. В данном документе также предусмотрены антитела к TF, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб.

[80] В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR тизотумаба.

[81] В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и/или при этом переменная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, при этом CDR антитела к TF определены с помощью схемы нумерации IMGT.

[82] Антитело TF, описанное в данном документе, может содержать любую соответствующую последовательность каркасной области переменного домена при условии, что антитело сохраняет способность связывать TF (например, TF человека). Как используется в данном документе, каркасные области тяжелой цепи обозначаются «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначаются «LC-FR1-FR4». В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность переменного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4 соответственно). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит каркасную последовательность переменного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4 соответственно).

[83] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность EVQLLES<sup>GGGLV</sup>QPGGSLRLS<sup>CAASGFTFSNYAMS</sup>WVRQAPGKGL<sup>EWVSSISGSGDYTY</sup>YTD<sup>SVKGRFTIS</sup>RDNSKNTLYLQ<sup>MNSLRAEDTAVYYCAR</sup>SPWGY<sup>YLD</sup>SWGQ<sup>GLTV</sup>VSS (SEQ ID NO:7), а переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISSLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL  
TISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

**[84]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

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

**[85]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

- a) HC-FR1 (EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); и
- d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)).

**[86]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

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

**[87]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRAS (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); и
- d) LC-FR4 (FGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

**[88]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, которое связывается с TF (например, TF человека), при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

- (1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9;
- (2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10;
- (4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2;
- (5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11;
- (6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и
- (7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12,

и/или

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий:

- (1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13;
- (2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4;
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14;
- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5;
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15;

(6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и

(7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

**[89]** В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, или содержащий переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и содержащий переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее CDR переменного домена тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и содержащее CDR переменного домена легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

**[90]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:7. В соответствии с определенными вариантами осуществления переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к контрольной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). В соответствии с определенными вариантами осуществления от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или удалено в SEQ ID NO:7. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях вне CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с конкретным вариантом осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранных из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1; (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3.

**[91]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8. В соответствии с определенными вариантами осуществления переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к контрольной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). В соответствии с определенными вариантами осуществления от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или удалено в SEQ ID NO:8. В соответствии с определенными вариантами

осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях вне CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит последовательность варибельного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с конкретным вариантом осуществления варибельный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранных из: (a) CDR-L1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4; (b) CDR-L2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и (c) CDR-L3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6.

[92] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит варибельный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше, и варибельный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше. В соответствии с одним вариантом осуществления антитело содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO:7 и последовательность варибельного домена легкой цепи под SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[93] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF определены посредством схемы нумерации IMGT.

[94] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата к TF антитело-лекарственное средство содержит: i) аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична последовательности варибельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере 85% идентична последовательности варибельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[95] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело.

[96] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственному средству представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как описано в WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

[97] Антитела к TF по настоящему изобретению также могут быть описаны или определены с точки зрения их аффинности связывания с TF (например, TF человека). Более приемлемые аффинности связывания включают те, которые характеризуются константой диссоциации или  $K_d$ , составляющей менее чем  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,  $5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M или  $10^{-15}$  M.

[98] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, имеющие тяжелые цепи, обозначены  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$  соответственно. Классы  $\gamma$  и  $\alpha$  далее делятся на подклассы, например, человек экспрессирует следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут

существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых алотипами (обзор представлен в Jefferis and Lefranc 2009). *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых применимы для применения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе. Распространенные алотипные варианты в человеческих популяциях представляют собой обозначаемые буквами a, f, n, z или их комбинациями. В соответствии с любым из вариантов осуществления в данном документе антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащей Fc-область IgG человека. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления Fc-область IgG человека содержит человеческий IgG1.

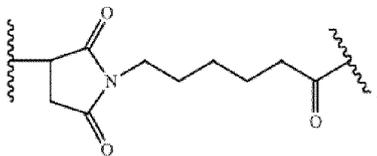
[99] Антитела также включают производные, которые модифицированы, то есть ковалентным присоединением любого типа молекулы к антителу, таким образом, что ковалентное присоединение не препятствует антителам связываться с TF или оказывать цитостатический или цитотоксический эффект по отношению к HD клеткам. Например, но в качестве ограничения производные антител включают антитела, которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, РЕГирирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена с помощью известных методик, включая без ограничения специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неклассических аминокислот.

#### *В. Структура конъюгата антитело-лекарственное средство*

[100] В соответствии с некоторыми аспектами конъюгата антитела к TF-лекарственное средство, описанные в данном документе, содержат линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

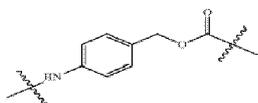
[101] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий маленидокапроил (MC), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (PAB). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB-, при этом:

a) TC представляет собой:



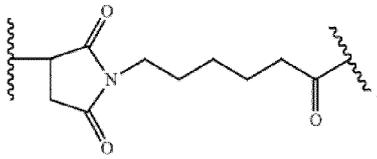
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



[102] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, который содержит малеимидокапроил (МС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: МС-, при этом:

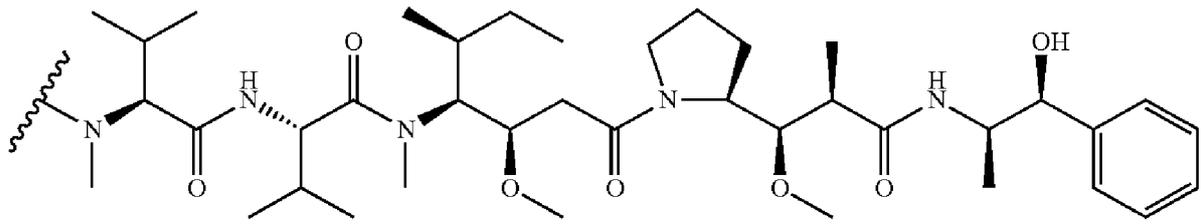
а) ТС представляет собой:



[103] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающему фрагменту, полученному путем частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающему фрагменту, полученному путем частичного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающему фрагменту, полученному путем полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

[104] В соответствии с некоторыми аспектами конъюгаты антитела к ТФ-лекарственное средство, описанные в данном документе, содержат линкер, как описано в данном документе, между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Было показано, что ауристатины влияют на динамику микротрубочек, гидролиз GTP и ядерного и клеточного деления (см. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) и противораковую (см. патент США № 5663149) и противогрибковую активность (см. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Например, ауристин Е может вступать в реакцию с парацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕVB соответственно. Другие типичные производные ауристина включают в себя АРР, ММАF (монометилауристин F) и ММАЕ (монометилауристин Е). Подходящие ауристатины и ауристиновые аналоги, производные и пролекарства, а также соответствующие линкеры для конъюгации ауристинов к Ab описаны в патентах США 5635483, 5780588 и 6214345, и в международных публикациях патентных заявок WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгатов антител к ТФ-лекарственное средство, описанных в данном документе, цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ауристин представляет собой монометилауристин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное.

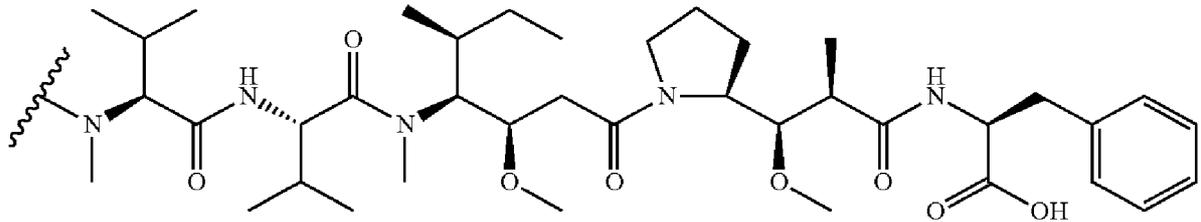
[105] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ауристин представляет собой монометилауристин Е (ММАЕ):



MMAE

при этом волнистая линия указывает на сайт присоединения линкера.

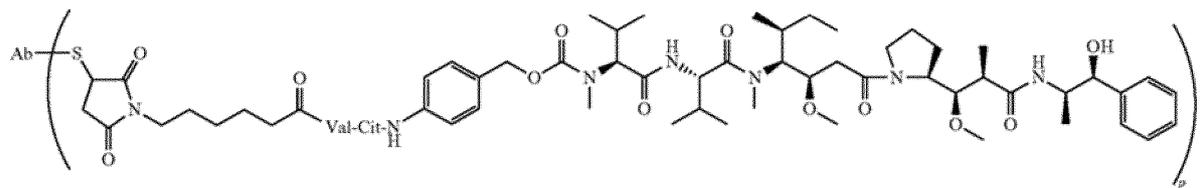
[106] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ауристин представляет собой монометилауристин F (MMAF):



MMAF

при этом волнистая линия указывает на сайт присоединения линкера.

[107] В соответствии с одним вариантом осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB-, и присоединен к MMAE. Полученный линкер-ауристин MC-vc-PAB-MMAE также обозначается vcMMAE. Линкерный фрагмент vcMMAE для лекарственного средства и способы конъюгации раскрыты в WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Когда vcMMAE присоединяется к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в данном документе, результирующая структура представляет собой:

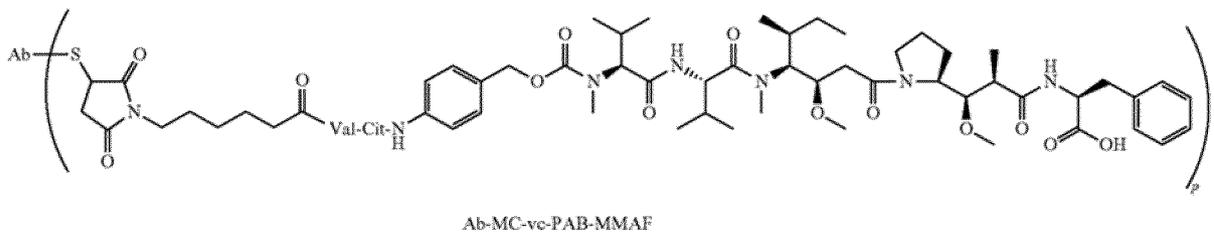


Ab-MC-vc-PAB-MMAE

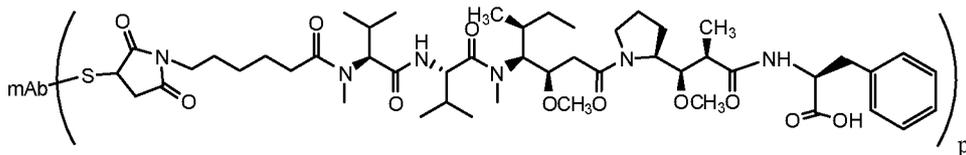
где  $p$  обозначает число от 1 до 8, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8,  $p$  может составлять от 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $p$  измеряется с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, путем разделения веществ, наполненных лекарственным средством, на основе растущей гидрофобности с наименьшей гидрофобной неконъюгированной формой, которая элюируется первой и наиболее гидрофобной формой с 8 лекарственными средствами, элюируемой последней, при этом процент площади пика представляет относительное распределение конкретного соединения конъюгата антитело-лекарственное средство, наполненного лекарственным средством. См.

Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $p$  измеряют с помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие загруженные лекарственным средством формы на RP колонке, при этом пик в процентах от интеграции пиков легкой и тяжелой цепи, в сочетании с назначенным нагрузкой лекарственным средством для каждого пика, используется для расчета средневзвешенного соотношения лекарственных средств и антител. См. Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

[108] В соответствии с одним вариантом осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB-, и присоединен к MMAF. Полученный линкер-ауристатин MC-vc-PAB-MMAF также обозначается vcMMAF. В соответствии с другим вариантом осуществления нерасщепляемый линкер MC присоединен к MMAF. Полученный линкер-ауристатин MC-MMAF также обозначается mcMMAF. Линкерные фрагменты vcMMAF и mcMMAF для лекарственных средств, а также способы конъюгации раскрыты в WO2005081711 и US7498298. Когда vcMMAF или mcMMAF присоединяют к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в данном документе, результирующей структурой является:



или



mAb-mc-MMAF

где  $p$  обозначает число от 1 до 8, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8,  $p$  может составлять от 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab или mAb означает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $p$  измеряется с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, путем разделения веществ, наполненных лекарственным средством, на основе растущей гидрофобности с наименьшей гидрофобной неконъюгированной формой, которая элюируется первой и наиболее гидрофобной формой с 8 лекарственными средствами, элюируемой последней, при этом процент площади пика представляет относительное распределение конкретного соединения конъюгата антитело-лекарственное средство, наполненного лекарственным средством. См. Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $p$  измеряют с

помощью обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи и их соответствующие загруженные лекарственным средством формы на RP колонке, при этом пик в процентах от интеграции пиков легкой и тяжелой цепи, в сочетании с назначенным нагрузкой лекарственным средством для каждого пика, используется для расчета средневзвешенного соотношения лекарственных средств и антител. См. Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

**[109]** В соответствии с одним вариантом осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог. В соответствии с одним вариантом осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

*C. Средство на основе платины*

**[110]** В целом «средство на основе платины» по настоящему раскрытию представляет собой молекулу или композицию, содержащую молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платина, и применимо в качестве химиотерапевтического лекарственного средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины ковалентно связывается с ДНК и перекрестно сшивает цепи, ингибирует синтез ДНК и/или ингибирует транскрипт. Средства на основе платины охватывают те, которые в настоящее время используются как часть схемы химиотерапии, разрабатываемые в настоящее время и те, которые могут быть разработаны в будущем. Средства на основе платины включают без ограничения карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, недаплатин, тетранитрат триплатина, фенантриплатин, пикоплатин и сатраплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средством на основе платины являются карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин или недаплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой цисплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой оксалиплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой недаплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой триплатину тетранитрат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой фенантриплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой пикоплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины представляет собой сатраплатин.

*D. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения*

**[111]** В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены клетки-хозяева, которые содержат векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в

данном документе. Способы получения антитела к TF, линкера и конъюгата антитело к TF-лекарственное средство описаны в патенте США 9168314.

**[112]** Антитела к TF, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью известных рекомбинантных методик с использованием хорошо известных систем вектора экспрессии и клеток-хозяев. В соответствии с одним вариантом осуществления антитела получают в клетке CHO с использованием системы вектора экспрессии GS, как описано в De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, патенте США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, патенте США № 5591639, патенте США № 5658759, EP338841, патенте США № 5879936 та патенте США № 5891693.

**[113]** После выделения и очистки антител к TF из клеточной среды с использованием хорошо известных методик в данной области техники их конъюгируют с ауристатином через линкер, как описано в патенте США 9168314.

**[114]** Моноклональные антитела к TF, описанные в данном документе, могут, например, быть получены с помощью гибридного метода, впервые описанного Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), или могут быть получены с помощью методов рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител, используя методики, описанные, например, в Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991), и Marks *et al.*, *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела можно извлечь из любого соответствующего источника. Таким образом, например, моноклональные антитела могут быть получены из гибридом, полученных из мышинных В-клеток селезенки, полученных от мышей, иммунизированных антигеном, представляющим интерес, например, в форме экспрессирующих клеток антиген на поверхности или нуклеиновой кислоты, которая кодирует антиген, представляющий интерес. Моноклональные антитела также можно получить из гибридом, полученных из клеток иммунизированных людей или млекопитающих, отличных от человека, таких как крысы, собаки, приматы и т.п.

**[115]** В соответствии с одним вариантом осуществления антитело (например, антитело к TF) по настоящему изобретению представляет собой антитело человека. Моноклональные антитела человека, направленные против TF, могут быть созданы с помощью трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека, а не мышинной системы. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают мышей, которые обозначаются в данном документе как мыши HuMAb и мыши KM соответственно, и совместно обозначаются в данном документе как «трансгенные мыши».

**[116]** Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует нерearанжированные человеческие иммуноглобулиновые последовательности тяжелой цепи ( $\mu$  и  $\gamma$ ) и легкой цепи с целевыми мутациями, инактивирующими эндогенные локусы  $\mu$  и  $\kappa$  цепи (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, у мышей наблюдается сниженная экспрессия мышинового IgM или  $\kappa$ , и в ответ на иммунизацию введенные человеческие трансгены тяжелой и легкой цепи подвергаются переключению классов и соматической мутации с образованием высокоаффинных человеческих моноклональных антител IgG, $\kappa$  (Lonberg, N.). *et al.* (1994), выше; описано в обзоре в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995), и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Получение мышей HuMAb подробно описано в Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon *et al.*, *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также патент США № 5 545 806, патент США № 5 569 825, патент США № 5 625 126, патент США № 5 633 425, патент США № 5 789 650, патент США № 5 877 397, патент США № 5 661 016, патент США № 5 814 318, патент США № 5 874 299, патент США №

5 770 429, патент США № 5545807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

[117] Мыши HCo7 имеют нарушения JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушения CMD в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в Примере 1 WO 01/14424), трансген человеческой легкой цепи каппа KCo5 (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген тяжелой цепи человека HCo7 (как описано в патенте США № 5770429).

[118] Мыши HCo12 имеют нарушения JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушения CMD в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в Примере 1 WO 01/14424), трансген человеческой легкой цепи каппа KCo5 (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген тяжелой цепи человека HCo12 (как описано в Примере 2 WO 01/14424).

[119] Трансгенный штамм HCo17 мышей (см. также US 2010/0077497) был получен путем совместной инъекции вставки рНС2 в положение 80 т.п.о. (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки рVX6 в положение т.п.о. и фрагмента искусственной хромосомы дрожжей уIgH24 в положение -460 т.п.о. Эта линия была обозначена (HCo17) 25950. Линию (HCo17) 25950 затем скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в Примере 1 публикации PCT WO 01109187), мутацию JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой цепи человеческого иммуноглобулина в гомозиготном состоянии исходного уровня относительно нарушения эндогенных локусов тяжелой и легкой цепи каппа мыши.

[120] Трансгенный штамм мыши HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена рНС2 тяжелой цепи минилокуса 30, YAC уIgH10, содержащей вариабельную область зародышевой линии (Vh) и минилокусной конструкции рVx6 (описано в WO09097006). Линию (HCo20) затем скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в Примере 1 публикации PCT WO 01/09187), мутацию JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820), и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессируют 10 трансгенов тяжелой и легкой цепи человеческого иммуноглобулина в гомозиготном состоянии исходного уровня относительно нарушения эндогенных локусов тяжелой и легкой цепи каппа мыши.

[121] Для получения мышей HuMab с полезным эффектом штамма Balb/c мышей HuMab скрещивали с мышами KCo05 [МК] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания штамма KCo05 (как описано в Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) (1996) с мышами Balb/c дикого типа с получением мышей, как описано в WO09097006. С помощью этого скрещивания были созданы гибриды Balb/c для штаммов HCo12, HCo17 и HCo20.

[122] В штамме KM мышей эндогенный ген легкой цепи каппа мыши был нарушен в гомозиготном состоянии, как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993), а эндогенный ген тяжелой цепи мыши был гомозиготно нарушен, как описано в примере 1 WO 01/09187, этот штамм мыши несет трансген легкой цепи каппа человека, KCo5, как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Этот штамм мыши также несет трансхромосому тяжелой человеческой цепи, состоящей из фрагмента 14 хромосомы hCF (SC20), как описано в WO 02/43478.

[123] Спленоциты этих трансгенных мышей могут быть использованы для создания гибридом, секретирующих моноклональные антитела человека в соответствии с хорошо известными методиками.

Человеческие моноклональные или поликлональные антитела по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, также могут быть созданы трансгенно посредством получения другого млекопитающего, отличного от человека, или растения, трансгенными относительно последовательностей тяжелых и легких цепей иммуноглобулина, представляющих интерес, и получения из них антитела в форме, которая может быть извлечена. В связи с трансгенным получением у млекопитающих антитела могут продуцироваться в молоке коз, коров или других млекопитающих и извлекаться из молока. См., например, патент США №5827690, патент США №5756687, патент США №5750172 и патент США №5741957.

**[124]** Кроме того, человеческие антитела по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению от других видов можно создавать с помощью технологий дисплея, включая фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие методики, с использованием методик, хорошо известных из уровня техники, а полученные в результате молекулы могут подлежать дополнительному созреванию, такому как созревание аффинности, поскольку такие методики хорошо известны из уровня техники (см., например, Hoogenboom *et al.*, *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan *et al.*, *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Plutchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla *et al.*, *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel *et al.*, *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom *et al.*, *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992), и патент США № 5 733 743). Если технологии дисплея используются для получения антител, не являющихся человеческими, то такие антитела можно гуманизировать.

### **III. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**[125]** В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака у субъекта с помощью конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство, описанного в данном документе, и средства на основе платины, описанного в данном документе. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой цисплатин. В соответствии с конкретным вариантом осуществления субъект представляет собой человека.

**[126]** В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрены конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство, который связываются с ТФ, для применения в лечении рака, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или для введения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или функциональным производным.

**[127]** В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрено средство на основе платины для применения в лечении рака, при этом средство на основе платины предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с ТФ, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

*А. Рак мочевого пузыря*

**[128]** Рак мочевого пузыря является пятым по распространенности диагнозом рака в США. По оценкам Американского онкологического общества (ACS), в 2009 году наблюдали 70980 новых пациентов с раком мочевого пузыря и ежегодно от рака мочевого пузыря умирает 14330 человек. Также по оценкам ACS, заболеваемость раком мочевого пузыря составляет 1/27 для мужчин и 1/85 для женщин, а возраст 90% больных раком мочевого пузыря составляет старше 55 лет. Инвазивный рак мочевого пузыря может распространяться на лимфатические узлы, другие органы малого таза (вызывая проблемы с функцией почек и кишечника) или другие органы тела, такие как печень и легкие. Стандартными видами лечения рака мочевого пузыря являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и биологическая терапия.

**[129]** В соответствии с некоторыми аспектами в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака мочевого пузыря у субъекта с помощью конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и средства на основе платины, описанного в данном документе. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой цисплатин. В соответствии с конкретным вариантом осуществления субъект представляет собой человека.

**[130]** В соответствии с некоторыми вариантами 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% клеток рака мочевого пузыря от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака мочевого пузыря от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

#### *В. Рак шейки матки*

**[131]** Рак шейки матки остается одной из ведущих причин смертности от рака среди женщин, несмотря на достижения в области скрининга, диагностики, предупреждения и лечения. На него приходится ~4% от общего количества впервые диагностированных случаев рака и 4% от общего количества смертей от рака. См.

Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Рак шейки матки занимает 7-е место по распространенности рака у женщин в мире и 16-е место по распространенности рака в Европейском Союзе. В зависимости от стадии первичного заболевания рак шейки матки будет рецидивировать у 25-61% женщин. См. Tempfer *et al.*, 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533. В большинстве случаев рекуррентное заболевание диагностируется в течение 2 лет после начального лечения и может наблюдаться в разных местах. Химиотерапия представляет собой стандартное лечение для этих пациентов. См. Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Медианная общая выживаемость в настоящее время превышает один год, однако пятилетняя относительная выживаемость при стадии IV рака шейки матки составляет лишь 15%, что демонстрирует высокую потребность в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

**[132]** В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены способы лечения рака шейки матки у субъекта с помощью конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и средства на основе платины, описанного в данном документе. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог. В соответствии с одним аспектом в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой карбоплатин. В соответствии с одним аспектом средство на основе платины представляет собой цисплатин. В соответствии с некоторыми вариантам осуществления субъект ранее не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лучевая терапия не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия в комбинации с лучевой терапией не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение с помощью химиотерапии и/или лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию и/или экзентеративную терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой экзентеративную терапию. В соответствии с конкретным вариантом осуществления субъект представляет собой человека.

**[133]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов, вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, неплоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному или железисто-ворсинчатую аденокарциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

**[134]** В соответствии с некоторыми вариантами 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% клеток рака шейки матки от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака шейки матки от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[135]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1, 2, 3 или 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A или 4B. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки устанавливается по системе определения стадии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадия основана на клиническом обследовании. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 0 карцинома ограничена поверхностным слоем (выстилающими клетками) шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1 карцинома проросла глубже в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1A инвазивную карциному можно диагностировать только с помощью микроскопии, и самая глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольшее расширение составляет менее 7 мм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1B поражения клинически видимы и ограничены шейкой матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 2 карцинома шейки матки распространилась за пределы матки, но не до стенки таза или до нижней трети влагалища. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 2A инвазия параметрия отсутствует. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 2B имеет место инвазия параметрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 3 опухоль распространяется на стенку таза и/или охватывает нижнюю треть влагалища и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 3A опухоль охватывает нижнюю треть влагалища

без распространения на стенку таза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при стадии 3В рак шейки матки распространяется на стенку малого таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 4 карцинома распространилась за пределы настоящего таза или охватила слизистую мочевого пузыря или прямой кишки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 4А опухоль распространилась на соседние органы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 4В опухоль распространилась на отдаленные органы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки в стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический и рекуррентный рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

**[136]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лучевая терапия не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия в комбинации с лучевой терапией не рассматривается как предварительная системная терапия рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение с помощью химиотерапии и/или лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не отвечал на лечение с помощью химиотерапии и лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью химиотерапии и не отвечал на лечение с помощью химиотерапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью лучевой терапии и не отвечал на лечение с помощью лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у субъекта наблюдался рецидив после лечения с помощью химиотерапии и лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью химиотерапии и у него наблюдался рецидив после лечения с помощью химиотерапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью лучевой терапии и у него наблюдался рецидив после лечения с помощью лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения с помощью химиотерапии и/или лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью химиотерапии и у него наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения с помощью химиотерапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, субъект получал лечение по поводу рака шейки матки с помощью лучевой терапии и у него наблюдалось прогрессирование заболевания после лечения с помощью лучевой терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение по поводу

рака шейки матки посредством одного или нескольких терапевтических средств. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение с помощью одного или нескольких терапевтических средств и не отвечал на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение с помощью одного или нескольких терапевтических средств и после лечения у него наблюдался рецидив. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение с помощью одного или нескольких терапевтических средств и во время лечения у него наблюдалось прогрессирование заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств выбирают из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, наб-паклитаксела, винорельбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой химиотерапевтическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой бевацизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой цисплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой карбоплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой паклитаксел. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой топотекан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и цисплатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и карбоплатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию и/или экзентеративную терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой экзентеративную терапию. В соответствии с конкретным вариантом осуществления субъект представляет собой человека.

### *С. Пути введения*

[137] Средство на основе платины, описанное в данном документе, и/или конъюгат антитела к TF-лекарственному средству или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно

вводить любым подходящим путем и способом. Соответствующие пути введения средства на основе платины и/или конъюгата антитело-врачебное средство по настоящему изобретению хорошо известны из уровня техники и могут быть выбраны специалистами в данной области техники. В соответствии с одним вариантом осуществления средство на основе платины и/или конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство вводят парентерально. Парентеральное введение относится к другим способам введения, чем энтеральное и местное введение, обычно путем инъекции, и включает эпидермальную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, внутриорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, внутричерепную, внутригрудную, эпидуральную и интратеральную инъекцию и инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путем введения конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство или антигенсвязывающий фрагмент, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путем введения конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство или антигенсвязывающий фрагмент, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения средства на основе платины, описанного в данном документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения средства на основе платины, описанного в данном документе, представляет собой внутривенную инфузию.

#### *D. Дозировка и частота введения*

**[138]** В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъекта, больного раком, как описано в данном документе, посредством конкретной дозы конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в данном документе, и средства на основе платины, как описано в данном документе, при этом субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, и средство на основе платины, как описано в данном документе, с определенными частотами.

**[139]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг веса тела субъекта. В соответствии с определенными вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,3 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 1,6 мг/кг, приблизительно 1,7 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, приблизительно 1,9 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг или приблизительно 2,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,65 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,1 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, а конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, а конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом

осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,9 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг, а конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, а конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 1,2 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг, а конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 1,2 мг/кг, а конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза введенного конъюгата антитело к TF-лекарственное средство представляет собой количество, которое было бы введено, если бы субъект весил 100 кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза введенного конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг или 120 мг.

**[140]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, так что продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, так что продолжительность каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. Таким образом, предусмотрена схема введения дозы, когда подлежащему лечению субъекту вводят одну недельную дозу в течение трех последовательных недель с последующей неделей отдыха. Этот график лечения также может называться «графиком с плотной дозой» и представляет такой же, как и «4-недельный (28 дней) цикл» и «3Q4W». В соответствии с одним вариантом осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с одним вариантом осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, при которых субъект остается получать цикл лечения 3Q4W в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более циклов. В соответствии с другим вариантом осуществления субъект остается получать цикл лечения 3Q4W в течение от 2 до 48 циклов, например, от 2 до 36 циклов, например, от 2 до 24 циклов, например, от 2 до 15 циклов, например, от 2 до 12 циклов, например, 2 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов, при этом каждый цикл составляет 28 дней, как описано выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект остается получать цикл лечения 3Q4W в течение 12 циклов или больше, например, 16 циклов или больше, например, 24 циклов или больше, например, 36 циклов или больше. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления цикл лечения 3Q4W вводят не более 3, не более 4, не более 5 или не более 6 четырехнедельных циклов лечения. Количество циклов лечения, соответствующих любому конкретному субъекту или группе субъектов, может быть определено специалистом в данной области техники, как правило, врачом.

**[141]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что продолжительность каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что продолжительность каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг, один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В





с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и вводится в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и вводится в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза введенного конъюгата антитело к TF-лекарственное средство представляет собой количество, которое было бы введено, если бы субъект весил 100 кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза введенного конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг или 120 мг.

**[142]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, средство на основе платины, описанное в данном документе, такое как карбоплатин, вводят субъекту в дозе на основе формулы Калверта: Доза средства на основе платины (мг) = (Целевая AUC) × (GFR + 25)

где AUC означает «площадь под кривой в зависимости от времени» (AUC выражается в мг/мл·мин.), а GFR означает «скорость клубочковой фильтрации» (GFR выражается в мл/мин.). В соответствии с некоторым вариантам осуществления GFR оценивают по рассчитанному клиренсу креатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сывороточный креатин измеряют посредством способа IDMS. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средство на основе платины, описанное в данном документе, такое как карбоплатин, вводят в дозе от приблизительно AUC = 4 до приблизительно AUC = 6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза средства на основе платины, описанного в данном документе, такого как карбоплатин, составляет приблизительно любую из AUC = 4, AUC = 4,5, AUC = 5, AUC = 5,5 или AUC = 6. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза средства на основе платины, описанного в данном документе, такого как карбоплатин, составляет приблизительно AUC = 5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза средства на основе платины, описанного в данном документе, такого как карбоплатин, составляет AUC = 5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4 и вводится один раз в приблизительно 1 неделю. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4 и вводится один раз в приблизительно 2 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4 и вводится один раз в приблизительно 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4 и вводится один раз в приблизительно 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4,5 и вводится один раз в приблизительно 1 неделю. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4,5 и вводится один раз в приблизительно 2 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4,5 и вводится один раз в приблизительно 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 4,5 и вводится один раз в приблизительно 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно AUC = 5 и вводится один раз в





















составляет 1,5 мг/кг и вводится в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза лекарственного средства на основе платины составляет AUC = 5 и вводится один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,5 мг/кг и вводится в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза лекарственного средства на основе платины составляет AUC = 5 и вводится один раз в 3 недели, а лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

**[154]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, и средство на основе платины, как описано в данном документе, вводятся одновременно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанное в данном документе, вводят одновременно со средством на основе платины, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, менее чем приблизительно 15 минут, менее чем приблизительно 10 минут или менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанное в данном документе, вводят последовательно со средством на основе платины, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере, 20 часов, по меньшей мере 21 час, по меньшей мере 22 часа, по меньшей мере 23 часа, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели.

**[155]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения или применения или продукт для применения, описанные в данном документе, дополнительно предполагают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, таким как тизотумаба ведотин, и средством на основе платины, как описано в данном документе, таким как карбоплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств и конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, такой как тизотумаба ведотин, и средство на основе платины, как описано в данном документе, такое как карбоплатин, вводят последовательно.

#### *Е. Результат лечения*

**[156]** В соответствии с одним аспектом способ лечения рака с помощью конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в данном документе, такого

как, например, тизотумаба ведотин, и средства на основе платины, как описано в данном документе, такого как, например, карбоплатин, приводит к улучшению одного или нескольких терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или средства на основе платины по сравнению с исходным уровнем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами являются размер опухоли, происходящей из рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки), частота объективного ответа, длительность ответа, время ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость или любая их комбинация. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является размер опухоли, полученной из рака. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является уменьшение размера опухоли. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является стабильное заболевание. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является частичный ответ. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является полный ответ. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является частота объективного ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является продолжительность ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является время ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является выживаемость без прогрессирования. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является общая выживаемость. В соответствии с одним вариантом осуществления одним или несколькими терапевтическими эффектами является регрессия рака.

[157] В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, предусмотренных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин и средством на основе платины, как описано в данном документе, например карбоплатином, может включать следующие критерии (критерии RECIST 1.1):

	Категория	Критерии
На основе целевых поражений	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы должны иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм.
	Частичный ответ (PR)	≥ 30% уменьшения суммы наибольшего диаметра (LD) целевых поражений, принимая за референтное значение сумму LD исходного уровня.
	Стабильное заболевание(SD)	Отсутствие как достаточного сжатия для того, чтобы квалифицироваться PR, так и достаточного увеличения, чтобы квалифицироваться PD, принимая за референтное значение наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	≥ 20% (и ≥ 5 мм) увеличения суммы LD целевых поражений, принимая за референтное значение наименьшую сумму целевых LD, зафиксированных во время исследования, или появление одного или нескольких новых поражений.

На основе нецелевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (<10 мм по короткой оси).
	SD	Отсутствие одного или нескольких нецелевых поражений и/или поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормальных пределов.
	PD	Появление одного или нескольких новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

**[158]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, предусмотренных в данном документе, эффективность лечения конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин, и средством на основе платины, описанным в данном документе, например, карбоплатином, оценивают с помощью измерения частоты объективного ответа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективного ответа представляет собой долю пациентов с уменьшением размера опухоли на предварительно определенное количество и в течение минимального периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективного ответа основана на RECIST v1.1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективного ответа 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 соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 40%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 50%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 60%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 70%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 90%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 99%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективного ответа 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 соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 40%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 50%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 60%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 70%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 90%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет 100%.

**[159]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, предусмотренных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антител к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин, и средством на основе платины, описанным в данном документе, например, карбоплатином, оценивают посредством измерения размера опухоли, происходящей из рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки). В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака до введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 10%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 40%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 50%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 60%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 70%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 90%. В соответствии с одним

вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака до введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 10%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 40%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 50%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 60%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 70%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 90%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на 100%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряется с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряется с помощью компьютерной томографии (СТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, измеряется путем исследования органов малого таза. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака мочевого пузыря, измеряют с помощью цистоскопии или цитологического исследования. См. US 2017/0181988. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли перед введением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли перед введением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли перед введением средства на основе платины.

**[160]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, предусмотренных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело-



В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на от по меньшей мере 70% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 90%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на 100%. В соответствии с одним вариантом осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли посредством магнитно-резонансной томографии (MRI). В соответствии с одним вариантом осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (СТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления регресс опухоли определяют путем измерения размера опухоли посредством исследования органов малого таза. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, происходящей из рака мочевого пузыря, измеряют с помощью цистоскопии или цитологического исследования. См. US 2017/0181988. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли перед введением конъюгата антител к TF-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли перед введением конъюгата антител к TF-лекарственное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли перед введением средства на основе платины.

**[161]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антител к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин, и средством на основе платины, описанным в данном документе, например, карбоплатином, оценивают посредством измерения времени выживаемости без прогрессирования после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует





выживаемость в течение по меньшей мере двух лет после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере трех лет после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере четырех лет после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере пяти лет после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения средства на основе платины.

**[163]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин, и средством на основе платины, описанным в данном документе, например, карбоплатином, оценивают посредством измерения длительности ответа на конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство и средство на основе платины после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средство на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к ТФ-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к ТФ-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к ТФ-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к ТФ-лекарственное средство и средство на основе

платины составляет по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере один год после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере три года после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления длительность ответа на конъюгат антитела к TF-лекарственное средство и средство на основе платины составляет по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антителио-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство и средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения средства на основе платины.

#### *F. Нежелательные явления*

**[164]** В соответствии с одним аспектом способ лечения рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки) посредством конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, таких как, например, тизотумаба ведотин, и средства на основе платины, описанного в данном документе, например, карбоплатина, приводит к тому, что у субъекта

развивается одно или несколько нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений, развивающихся у субъекта, представляют собой усиление кровотечения, кровоизлияние, нарушение функции печени (например, повышение уровня печеночных ферментов), мукозит, нейтропению, фебрильную нейтропению, периферическую нейропатию, снижение количества тромбоцитов, рвоту, невропатию, конъюнктивит, кератит, язву конъюнктивы, симблефарон, реакции, связанные с инфузией, или общее ухудшение состояния здоровья или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями, развивающимися у субъекта, являются анемия, боль в животе, кровоизлияние, гипокалиемия, гипонатриемия, носовое кровотечение, усталость, тошнота, облысение, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, запор, снижение аппетита, рвота, снижение аппетита, снижение количества тромбоцитов, периферическая нейропатия либо общее ухудшение состояния физического здоровья либо любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 1 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 2 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным терапевтическим средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и кератит, а дополнительным терапевтическим средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит и кератит, а дополнительным терапевтическим средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, а дополнительным терапевтическим средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются кератит, а дополнительным терапевтическим средством являются глазные капли, не содержащие консервантов,

сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе субъекту назначают лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, язвы конъюнктивы и/или кератита). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение представляет собой охлаждающую повязку для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобные). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями является рекуррентная реакция, связанная с инфузией, а дополнительным терапевтическим средством является антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются нейтропения, а дополнительным терапевтическим средством является вспомогательное средство на основе фактора роста (G-CSF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются гипертиреоз, а дополнительным средством являются неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями является гипотиреоз, а дополнительным средством является заместительный гормон щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

**[165]** В соответствии с одним аспектом субъект, получающий лечение посредством конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, таких как, например, тизотумаба ведотин, и средства на основе платины, описанного в данном документе, например, карбоплатина, имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений, к развитию которых субъект имеет риск, представляют собой усиление кровотечения, кровоизлияние, нарушение функции печени (например, повышение уровня печеночных ферментов), мукозит, нейтропению, фебрильную нейтропению, периферическую нейропатию, снижение количества тромбоцитов, рвоту, невропатию, конъюнктивит, кератит, язву конъюнктивы, симблефарон, реакции, связанные с инфузией, или общее ухудшение состояния здоровья или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями, к развитию которых субъект имеет риск, являются анемия, боль в животе, кровоизлияние, гипокалиемия, гипонатриемия, носовое кровотечение, усталость, тошнота, облысение, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, запор, снижение аппетита, рвота, снижение аппетита, снижение количества тромбоцитов, периферическая нейропатия либо общее ухудшение состояния физического здоровья либо любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 1 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 2 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой

нежелательное явление степени 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит и кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз, антибиотические средства, стероидные глазные капли и любая их комбинация. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе субъекту назначают лечение дополнительным терапевтическим средством для предупреждения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, язвы конъюнктивы и/или кератита). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение представляет собой охлаждающую повязку для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобные). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями является рекуррентная реакция, связанная с инфузией, а дополнительным средством является антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются нейтропения, а дополнительным средством является вспомогательное средство на основе фактора роста (G-CSF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями являются гипертиреоз, а дополнительным средством являются неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одним или несколькими нежелательными явлениями является гипотиреоз, а дополнительным средством является заместительный гормон щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

#### **IV. КОМПОЗИЦИИ**

[166] В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе также предусмотрены композиции (например, фармацевтические и терапевтические композиции), содержащие любой из конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, такие как, например, тизотумаба ведотин и/или средства на основе платины, описанные в данном документе, такие как, например, карбоплатин.

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

[168] Подходящие носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозах и концентрациях и включают буферы, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, изотонификаторы, стабилизаторы, комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); хелатообразующие средства, такие как EDTA и/или неионные поверхностно-активные вещества.

[169] Буферы можно использовать для контроля pH в диапазоне, который оптимизирует терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в концентрациях от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. Соответствующие буферные средства для использования согласно настоящему изобретению включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, таких как Tris.

[170] Консерванты могут быть добавлены для предупреждения роста микроорганизмов и обычно присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,2% до 1,0% (вес/объем). Подходящие консерванты для использования согласно настоящему изобретению включают октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), бензетония хлорид; тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

[171] Регуляторы тоничности, иногда известные как «стабилизаторы», могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. При использовании с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, за счет чего уменьшается потенциал меж- и внутримолекулярных взаимодействий. Регуляторы тоничности могут присутствовать в любом количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по весу или от приблизительно 1% до приблизительно 5% по весу, учитывая относительные количества других ингредиентов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления регуляторы тоничности включают многоатомные сахарные спирты, триатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритритол, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[172] Дополнительные вспомогательные вещества включают в себя средства, которые могут функционировать как одно или несколько из следующего: (1) наполнители, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) средства, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. К таким вспомогательным веществам относятся: многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т.п.; органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибитол, миоиннизитола, миоиннизитол, галактоза, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозитол), полиэтилен; серосодержащие восстановители, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолат натрия, тиоглицерин,  $\alpha$ -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как рафиноза; полисахариды, такие как декстрин или декстран.

[173] Неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «увлажняющие вещества») могут присутствовать, чтобы способствовать растворению терапевтического средства, а также защите терапевтического белка от агрегации, вызванной перемешиванием, что также позволяет подвергать композицию поверхностному напряжению сдвига. терапевтического белка или антитела. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 1,0 мг/мл или от приблизительно 0,07 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% вес/объем или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% вес/объем или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% вес/объем.

[174] Соответствующие неионные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т.д.), полиоксамеры (184, 188 и т.д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и т.д.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтиленгидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, глицерин моностеарат, эфир сахарозы жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные моющие средства включают лаурилсульфат натрия, диоктил натрия сульфосукцинат и диоктил натрия сульфонат. Катионные моющие средства включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

[175] Составы, содержащие конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, для использования в способах лечения, предусмотренных в данном документе, описаны в WO2015/075201. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, гистидин, сахарозу и D-маннитол, при этом состав имеет значение pH, которое составляет приблизительно 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, в концентрации приблизительно 10 мг/мл, гистидин в концентрации приблизительно 30 мМ, сахарозу в концентрации приблизительно 88 мМ, D-маннит в концентрации приблизительно 165 мМ, при этом состав имеет значение pH, составляющее приблизительно 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации приблизительно 30 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннит в концентрации 165 мМ, при этом состав имеет значение pH, составляющее 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления состав содержит тизотумаба ведотин в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации приблизительно 30 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннит в концентрации 165 мМ, при этом состав имеет значение pH, составляющее 6,0.

[176] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, предусмотренным в данном документе, состав, содержащий конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, не содержит поверхностно-активного вещества (т.е. не имеет поверхностно-активного вещества).

[177] Для того, чтобы составы можно было применять для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Терапевтические композиции в данном документе обычно помещают в контейнер, имеющий стерильный порт для доступа, например, пакет для введения раствора или флакон с пробкой, которую можно прокалывать иглой для гиподермальной инъекции.



платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины вводят субъекту с интервалом менее приблизительно одного часа, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, менее чем приблизительно 15 минут, менее чем приблизительно 10 минут или менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее чем 30 минут, менее чем 15 минут, менее чем 10 минут или менее чем 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство вводят последовательно. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и средство на основе платины вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере, 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере, 20 часов, по меньшей мере 21 час, по меньшей мере 22 часа, по меньшей мере 23 часа, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или средство на основе платины, как описано в данном документе, вводят вместе с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или средство на основе платины, как описано в данном документе, вводят вместе с одним или несколькими терапевтическими средствами для предупреждения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления.

**[182]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, например, тизотумаба ведотин, и/или средство на основе платины, как описано в данном документе, например, карбоплатин, вводят вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или средство на основе платины, как описано в данном документе, вводят одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины и одно или несколько терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее приблизительно одного часа, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, менее чем приблизительно 15 минут, менее чем приблизительно 10 минут или менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины вводят последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе

платины и одно или несколько терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее чем 30 минут, менее чем 15 минут, менее чем 10 минут или менее чем 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины вводят последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере, 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере, 20 часов, по меньшей мере 21 час, по меньшей мере 22 часа, по меньшей мере 23 часа, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели.

**[183]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, например, тизотумаба ведотин, и/или средство на основе платины, как описано в данном документе, например, карбоплатин, вводят вместе с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины вводят одновременно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины и одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее приблизительно одного часа, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, менее чем приблизительно 15 минут, менее чем приблизительно 10 минут или менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременное означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины и одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее одного часа, например, с интервалом менее чем 30 минут, менее чем 15 минут, менее чем 10 минут или менее чем 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины вводят последовательно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 3 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 5 часов, по меньшей мере, 6 часов, по меньшей мере 7 часов, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 9 часов, по меньшей мере 10 часов, по меньшей мере 11 часов, по меньшей мере 13 часов, по меньшей мере 14 часов, по

меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 17 часов, по меньшей мере 19 часов, по меньшей мере, 20 часов, по меньшей мере 21 час, по меньшей мере 22 часа, по меньшей мере 23 часа, по меньшей мере 24 часа, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство и/или средство на основе платины вводят перед введением одного или нескольких терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких побочных явлений вводят перед введением конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство и/или средство на основе платины.

## **V. ИЗДЕЛИЯ И НАБОРЫ**

**[184]** В соответствии с другим аспектом предусмотрено изделие или набор, содержащие конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство, описанное в данном документе, такое как, например, тизотумаба ведотин, и/или средство на основе платины, описанное в данном документе, такое как, например, карбоплатин. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство и/или средства на основе платины в способах согласно настоящему изобретению. Таким образом, в соответствии с определенными вариантами осуществления изделие или набор содержит инструкции по применению конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство и/или средства на основе платины в способах лечения рака (например, рака мочевого пузыря или рака шейки матки) у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство и/или средства на основе платины. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки в стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак и рекуррентный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантам осуществления субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой человека.

**[185]** Изделие или набор может содержать контейнер. Соответствующие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (например, одно- или двухкамерные шприцы) и пробирки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть создан из различных материалов, таких как стекло или пластмасса. Контейнер содержит состав.

**[186]** Изделие или набор может дополнительно содержать этикетку или вкладыш к упаковке, находящиеся на контейнере или связанные с ним, может содержать указания по разбавлению и/или применению состава. Этикетка или вкладыш к упаковке могут также указывать, что состав пригоден или

предназначен для подкожного, внутривенного (например, внутривенная инфузия) или других способов введения для лечения рака у субъекта, такого как рак мочевого пузыря или рак шейки матки, описанные в данном документе (например, шейки матки распространенной стадии, например, стадии 3 или стадии 4, или метастатический рак шейки матки). Контейнер, содержащий состав, может быть одноразовым или многоразовым флаконом, позволяющим повторно вводить разбавленный состав. Изделие или набор может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий соответствующий разбавитель. Изделие или набор может дополнительно включать в себя другие материалы, необходимые с коммерческой, терапевтической и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши с инструкциями по применению.

**[187]** Изделие или набор в данном документе дополнительно содержит контейнер, содержащий второе лекарственное средство, при этом конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой первое лекарственное средство, и это изделие или набор дополнительно содержит инструкции на этикетке или вкладыше для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления второе лекарственное средство представляет собой средство на основе платины, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления этикетка или вкладыш в упаковке указывают, что первый и второй лекарственные препараты вводят последовательно или одновременно, как описано в данном документе.

**[188]** Изделие или набор в данном документе необязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий третье лекарственное средство, при этом третье лекарственное средство предназначено для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений, при этом конъюгат антитело к TF-лекарственное средство представляет собой первое лекарственное средство, средство на основе платины представляет собой второе лекарственное средство, и это изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или вкладыше для лечения субъекта третьим лекарственным средством в эффективном количестве. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления этикетка или вкладыш в упаковке указывают, что первое, второе и третье лекарственные средства вводят последовательно или одновременно, как описано в данном документе, например, при этом этикетка или вкладыш в упаковке указывают, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство вводят сначала, затем вводят средство на основе платины, а затем вводят третье лекарственное средство.

**[189]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство и/или средство на основе платины присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Если фармацевтическое средство вводят путем инъекции, ампула стерильной воды для инъекций или физраствора может быть, например, предоставлена, необязательно как часть набора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать, по желанию, один или несколько различных стандартных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., как будет легко понятно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены печатные инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

## **VI. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

**[190]** Среди вариантов осуществления в данном документе предусмотрены следующие:

*А. Способы лечения*

- 1А. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту средства на основе платины и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитело к ТФ)-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха.
- 2А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.
- 3А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.
- 4А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.
- 5А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.
- 6А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.
- 7А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.
- 8А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.
- 9А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.
- 10А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг.
- 11А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг.
- 12А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг.
- 13А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг.
- 14А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг.
- 15А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг.
- 16А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг.
- 17А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг.

- 18А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг.
- 19А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг.
- 20А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг.
- 21А. Способ по варианту осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.
- 22А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-24А, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ .
- 26А. Способ по варианту осуществления 25А, при этом средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ .
- 27А. Способ по варианту осуществления 25А, при этом средство на основе платины вводят в дозе  $AUC = 5$ .
- 28А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-27А, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.
- 29А. Способ по варианту осуществления 28А, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 30А. Способ по варианту осуществления 28А, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.
- 31А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-27А, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.
- 32А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-27А, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.
- 33А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-32А, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.
- 34А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-32А, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
- 35А. Способ по варианту осуществления 34А, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
- 36А. Способ по варианту осуществления 35А, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.
- 37А. Способ по любому из вариантов осуществления 34А-36А, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.

38A. Способ по любому из вариантов осуществления 34A-37A, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.

39A. Способ по варианту осуществления 38A, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

40A. Способ по варианту осуществления 38A, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

41A. Способ по варианту осуществления 38A, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

42A. Способ по варианту осуществления 38A, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

43A. Способ по любому из вариантов осуществления 34A-42A, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

44A. Способ по варианту осуществления 43A, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

45A. Способ по варианту осуществления 43A или варианту осуществления 44A, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

46A. Способ по любому из вариантов осуществления 34A-45A, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

47A. Способ по любому варианту осуществления 1A-46A, при этом монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

48A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-47A, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

49A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-48A, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-49A, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-50A, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область

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

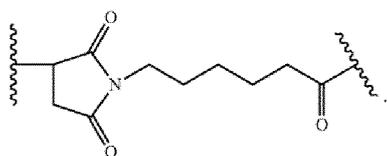
52A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-51A, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-52A, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

54A. Способ по варианту осуществления 53A, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

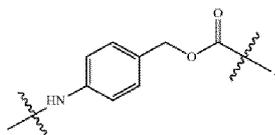
55A. Способ по варианту осуществления 54A, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAB-, при этом:

а) TC представляет собой:



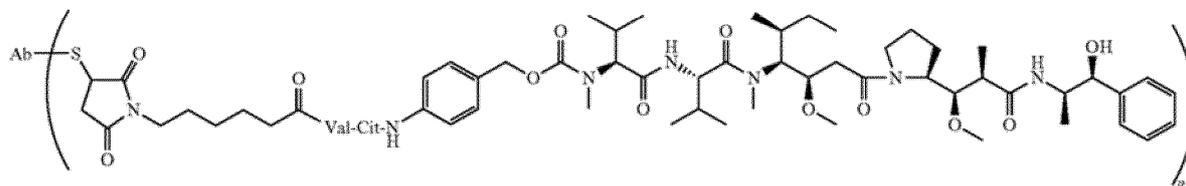
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) PAB представляет собой:



56A. Способ по любому из вариантов осуществления 53A-55A, при этом линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

57A. Способ по варианту осуществления 56A, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

58A. Способ по варианту осуществления 57A, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

59A. Способ по любому из вариантов осуществления 1A-58A, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

60А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-59А, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

61А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-60А, при этом средство на основе платины выбирают из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

62А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-60А, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

63А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-60А, при этом средство на основе платины представляет собой цисплатин.

64А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-63А, при этом путь введения средства на основе платины является внутривенным.

65А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-64А, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

66А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-64А, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

67А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-66А, при этом 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% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

68А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-67А, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины по отношению к исходному уровню.

69А. Способ по варианту осуществления 68А, при этом один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

70А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-69А, при этом размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

71А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-70А, при этом частота объективного ответа 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%.

72А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-71А, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

73А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-72А, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

74А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-73А, при этом продолжительность ответа на конъюгат антители-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 конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

75А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-74А, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-75А, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77А. Способ по варианту осуществления 75А или варианту осуществления 76А, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78А. Способ по любому из вариантов осуществления 75А-77А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79А. Способ по любому из вариантов осуществления 75А-77А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80А. Способ по любому из вариантов осуществления 75А-79А, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-80А, при этом субъект представляет собой человека.

82А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-81А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83А. Способ по любому из вариантов осуществления 1А-82А, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

84А. Набор, содержащий:

(а) дозировку средства на основе платины, варьирующей в диапазоне от приблизительно AUC = 4 до приблизительно AUC = 6;

(b) дозировку конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином, или его функциональный аналог или его функциональное производное, варьирующее в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг; и

(с) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из вариантов осуществления 1А-83А.

85А. Набор по варианту осуществления 84А, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

86А. Набор по варианту осуществления 84А и по варианту осуществления 85А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

### *В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения*

1В. Конъюгат антитело-лекарственное средство, связывающийся с TF, для применения в лечении рака у субъекта, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или введения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-



- 22В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-24В, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ .
- 26В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 25В, при этом средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ .
- 27В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 25В, при этом средство на основе платины вводят в дозе  $AUC = 5$ .
- 28В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-27В, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.
- 29В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 28В, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 30В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 28В, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.
- 31В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-27В, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.
- 32В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-27В, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.
- 33В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-32В, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.
- 34В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-32В, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
- 35В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 34В, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
- 36В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 35В, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.
- 37В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 34В-36В, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.
- 38В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 34В-37В, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.

39В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 38В, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

40В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 38В, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

41В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 38В, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

42В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 38В, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

43В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 34В-42В, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

44В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 43В, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или стадии 4.

45В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 43В или варианту осуществления 44В, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

46В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 34В-45В, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

47В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-46В, при этом монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).

48В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-47В, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

49В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-48В, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-49В, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-50В, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

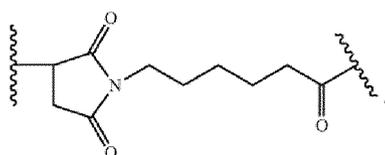
52В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-51В, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-52В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометиладельстатином.

54В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 53В, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

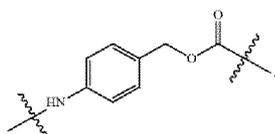
55В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 54В, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAB-, при этом:

a) TC представляет собой:



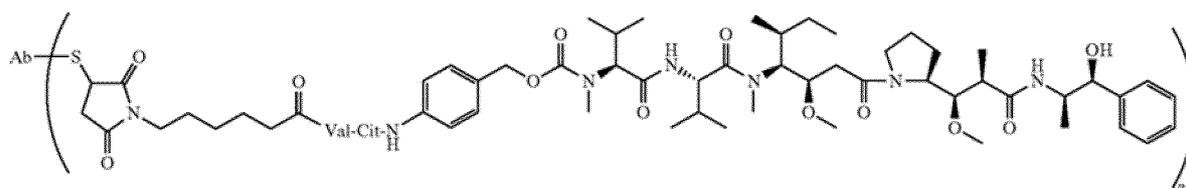
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



56В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 53В-55В, при этом линкер присоединяется к сульфидрильным остаткам антитела к TF, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

57В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 56В, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

58B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 57B, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

59B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-58B, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

60B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-59B, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

61B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-60B, при этом средство на основе платины выбирают из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

62B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-60B, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

63B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-60B, при этом средство на основе платины представляет собой цисплатин.

64B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-63B, при этом путь введения средства на основе платины является внутривенным.

65B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-64B, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

66B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-64B, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

67B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-66B, при этом 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% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

68B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1B-67B, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины по отношению к исходному уровню.

69B. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 68B, при этом один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.



12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

75В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-74В, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-75В, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по варианту осуществления 75В или варианту осуществления 76В, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 75В-77В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 75В-77В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 75В-79В, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-80В, при этом субъект представляет собой человека.

82В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-81В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения по любому из вариантов осуществления 1В-82В, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

### *С. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство*

1С. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, связывающегося с ТФ, для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометиладельстатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до

приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.

3С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.

4С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

5С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.

6С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

7С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.

8С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.

9С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.

10С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг.

11С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг.

12С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг.

13С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг.

14С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг.

15С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг.

16С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг.

17С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг.

18С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг.

19С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг.

20С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг.

- 21С. Применение по варианту осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.
- 22С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-24С, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ .
- 26С. Применение по варианту осуществления 25С, при этом средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ .
- 27С. Применение по варианту осуществления 25С, при этом средство на основе платины вводят в дозе  $AUC = 5$ .
- 28С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-27С, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.
- 29С. Применение по варианту осуществления 28С, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 30С. Применение по варианту осуществления 28С, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.
- 31С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-27С, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.
- 32С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-27С, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.
- 33С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-32С, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.
- 34С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-32С, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
- 35С. Применение по варианту осуществления 34С, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
- 36С. Применение по варианту осуществления 35С, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.
- 37С. Применение по любому из вариантов осуществления 34С-36С, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.
- 38С. Применение по любому из вариантов осуществления 34С-37С, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.
- 39С. Применение по варианту осуществления 38С, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

- 40С. Применение по варианту осуществления 38С, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.
- 41С. Применение по варианту осуществления 38С, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.
- 42С. Применение по варианту осуществления 38С, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.
- 43С. Применение по любому из вариантов осуществления 34С-42С, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.
- 44С. Применение по варианту осуществления 43С, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.
- 45С. Применение по варианту осуществления 43С или варианту осуществления 44С, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.
- 46С. Применение по любому из вариантов осуществления 34С-45С, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.
- 47С. Применение по любому варианту осуществления 1С-46С, при этом монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).
- 48С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-47С, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.
- 49С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-48С, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:
- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
  - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
  - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и
- при этом переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4;
  - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5; и
  - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-49С, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-50С, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

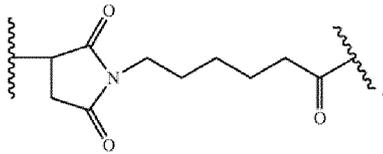
52С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-51С, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-52С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

54С. Применение по варианту осуществления 53С, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

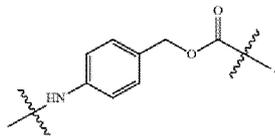
55С. Применение по варианту осуществления 54С, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) ТС представляет собой:



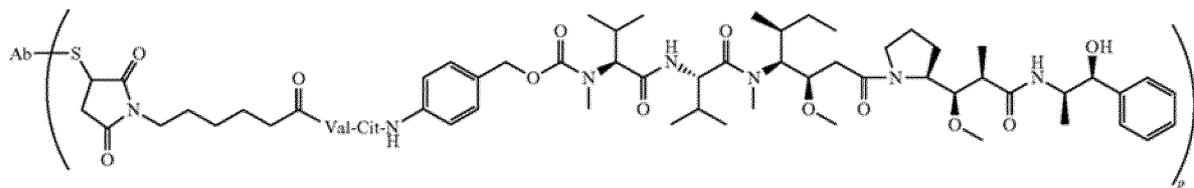
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



56С. Применение по любому из вариантов осуществления 53С-55С, при этом линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

57С. Применение по варианту осуществления 56С, при этом линкер присоединен к ММАЕ, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к ТФ и Ab обозначает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

58С. Применение по варианту осуществления 57С, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

58С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-58С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

60С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-59С, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

61С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-60С, при этом средство на основе платины выбирают из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

- 62С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-60С, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.
- 63С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-60С, при этом средство на основе платины представляет собой цисплатин.
- 64С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-63С, при этом путь введения средства на основе платины является внутривенным.
- 65С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-64С, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.
- 66С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-64С, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.
- 67С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-66С, при этом 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% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.
- 68С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-67С, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины по отношению к исходному уровню.
- 69С. Применение по варианту осуществления 68С, при этом один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.
- 70С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-69С, при этом размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.
- 71С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-70С, при этом частота объективного ответа 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%.
- 72С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-71С, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере

приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

73С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-72С, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

74С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-73С, при этом продолжительность ответа на конъюгат антители-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 конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

75С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-74С, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-75С, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77С. Применение по варианту осуществления 75С или варианту осуществления 76С, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78С. Применение по любому из вариантов осуществления 75С-77С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79С. Применение по любому из вариантов осуществления 75С-77С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80С. Применение по любому из вариантов осуществления 75С-79С, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-80С, при этом субъект представляет собой человека.

82С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-81С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83С. Применение по любому из вариантов осуществления 1С-82С, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

*D. Средство на основе платины для применения*

1D. Средство на основе платины для применения в лечении рака у субъекта, при этом средство на основе платины предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.

3D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.

4D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

5D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.

6D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

7D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.

8D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.

9D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.

- 10D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг.
- 11D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг.
- 12D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг.
- 13D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг.
- 14D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг.
- 15D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг.
- 16D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг.
- 17D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг.
- 18D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг.
- 19D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг.
- 20D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг.
- 21D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.
- 22D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-24D, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ .
- 26D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 25D, при этом средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ .
- 27D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 25D, при этом средство на основе платины вводят в дозе, составляющей  $AUC = 5$ .
- 28D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-27D, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.

- 29D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 28D, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 30D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 28D, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.
- 31D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-27D, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.
- 32D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-27D, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.
- 33D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 1D-32D, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.
- 34D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 1D-32D, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
- 35D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 34D, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
- 36D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 35D, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.
- 37D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 34D-36D, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.
- 38D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 34D-37D, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.
- 39D. Средство на основе платины для применения по осуществлению 38D, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.
- 40D. Средство на основе платины для применения по осуществлению 38D, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.
- 41D. Средство на основе платины для применения по осуществлению 38D, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.
- 42D. Средство на основе платины для применения по осуществлению 38D, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.
- 43D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 34D-42D, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.
- 44D. Средство на основе платины для применения для применения по варианту осуществления 43B, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или стадии 4.
- 45D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 43D или варианту осуществления 44D, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.
- 46D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 34D-45D, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.
- 47D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 1D-46D, при этом монометилауристин представляет собой монометилауристин E (MMAE).

48D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-47D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

49D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-48D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-49D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-50D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

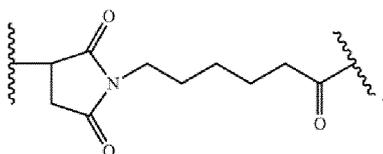
52D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-51D, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-52D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и метотрексатом.

54D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 53D, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

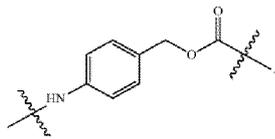
55D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 54D, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу. -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) ТС представляет собой:



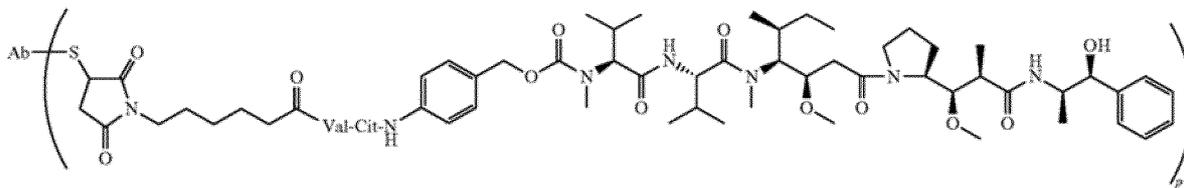
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



56D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 53D-55D, при этом линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

57D. Средство на основе платины для применения для применения по варианту осуществления 56D, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

58D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 57D, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

59D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-58D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

60D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-59D, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

61D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-60D, при этом средство на основе платины выбирают из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и надаплатина.

62D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-60D, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

63D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-60D, при этом средство на основе платины представляет собой цисплатин.

64D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-64D, при этом путь введения средства на основе платины является внутривенным.

65D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-64D, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

66D. Способ по любому из вариантов осуществления 1D-65D, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

67D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-66D, при этом 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

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% клеток рака шейки матки экспрессируют ТГ.

68D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-67D, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины по отношению к исходному уровню.

69D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 68D, при этом один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

70D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-69D, при этом размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

71D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-70D, при этом частота объективного ответа 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%.

72D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-71D, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

73D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-72D, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере

мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

74D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-73D, при этом продолжительность ответа на конъюгат антители-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 конъюгата антители-лекарственное средство и средства на основе платины.

75D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-74D, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-75D, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77D. Средство на основе платины для применения по варианту осуществления 75D или варианту осуществления 76D, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 75D-77D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 75D-77D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 75D-79D, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-80D, при этом субъект представляет собой человека.

82D. Средство на основе платины для применения для применения по любому из вариантов осуществления 1D-81D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83D. Средство на основе платины для применения по любому из вариантов осуществления 1D-82D, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

*E. Применение средства на основе платины*

1E. Применение средства на основе платины для изготовления лекарственного средства для лечения рака у субъекта, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.

3E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.

4E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

5E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.

6E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

7E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.

8E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.

9E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.

10E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг.

11E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг.

12E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг.

13E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг.

- 14E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг.
- 15E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг.
- 16E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг.
- 17E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг.
- 18E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг.
- 19E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг.
- 20E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг.
- 21E. Применение по варианту осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.
- 22E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-21E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-21E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-21E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-24E, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ .
- 26E. Применение по варианту осуществления 25E, при этом средство на основе платины вводят в дозе приблизительно  $AUC = 5$ .
- 27E. Применение по варианту осуществления 25E, при этом средство на основе платины вводят в дозе  $AUC = 5$ .
- 28E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-27E, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.
- 29E. Применение по варианту осуществления 28E, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 30E. Применение по варианту осуществления 28E, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.
- 31E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-27E, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.
- 32E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-27E, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.

33E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-32E, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.

34E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-32E, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

35E. Применение по варианту осуществления 34E, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

36E. Применение по варианту осуществления 35E, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.

37E. Применение по любому из вариантов осуществления 34E-36E, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.

38E. Применение по любому из вариантов осуществления 34E-37E, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.

39E. Применение по варианту осуществления 38E, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

40E. Применение по варианту осуществления 38E, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

41E. Применение по варианту осуществления 38E, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

42E. Применение по варианту осуществления 38E, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

43E. Применение по любому из вариантов осуществления 34E-42E, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

44E. Применение по варианту осуществления 43E, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

45E. Применение по варианту осуществления 43E или варианту осуществления 44E, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

46E. Применение по любому из вариантов осуществления 34E-45E, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

47E. Применение по любому варианту осуществления 1E-46E, при этом монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

48E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-47E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

49E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-48E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4;

- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, при этом CDR

антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-49E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-50E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

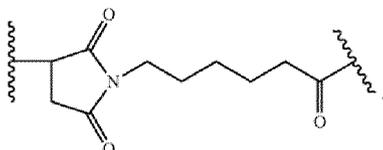
52E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-51E, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-52E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

54E. Применение по варианту осуществления 53E, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

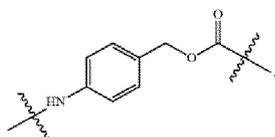
55E. Применение по варианту осуществления 54E, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAВ-, при этом:

- a) TC представляет собой:



- b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

- c) PAВ представляет собой:



56E. Применение по любому из вариантов осуществления 53E-55E, при этом линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

57E. Применение по варианту осуществления 56E, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

70E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-69E, при этом размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антителико-лекарственное средство и средства на основе платины.

71E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-70E, при этом частота объективного ответа 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%.

72E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-71E, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антителико-лекарственное средство и средства на основе платины.

73E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-72E, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антителико-лекарственное средство и средства на основе платины.

74E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-73E, при этом продолжительность ответа на конъюгат антителико-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 конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

75E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-74E, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-75E, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77E. Применение по варианту осуществления 75E или варианту осуществления 76E, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алопеция, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78E. Применение по любому из вариантов осуществления 75E-77E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79E. Применение по любому из вариантов осуществления 75E-77E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80E. Применение по любому из вариантов осуществления 75E-79E, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-80E, при этом субъект представляет собой человека.

82E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-81E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83E. Применение по любому из вариантов осуществления 1E-82E, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

[191] Настоящее изобретение будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует толковать как ограничение объема настоящего изобретения. Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстрации, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и компетенцию настоящей заявки и объем настоящей заявки.

## ПРИМЕРЫ

**Пример 1: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации со средством на основе платины в мышинной модели рака шейки матки**

[192] Тизотумаба ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий антитело, связывающееся с тканевым фактором (TF), расщепляемый протеазой линкер и средство, разрушающее микротрубочки MMAE. TF представляет собой белок, аберантно экспрессируемый в

значительном количестве опухолей, включая рак шейки матки, и ассоциированный с неблагоприятным прогнозом. См. Förster Y *et al. Clin Chim Acta.* 364(1-2):12-21, 2006, и Cocco E *et al. BMC Cancer.* 11:263, 2011. Тизотумаба ведотин избирательно нацелен на T для доставки клинически подтвержденной токсической нагрузки в опухолевые клетки. См. Breij EC *et al. Cancer Res.* 74(4):1214-1226, 2014, и Chu AJ. *Int J Inflamm.* 2011; 2011. doi: 10.4061/2011/367284.

**[193]** Цисплатин, средство на основе платины, используется в комбинации с паклитакселом, ингибитором микротрубочек, как стандартный вариант лечения для лечения рецидивирующей или персистирующей карциномы шейки матки стадии IVB. См. Kitagawa R *et al., J Clin Oncol.*, 33:2129-2135, 2015. Комбинацию тизотумаба ведотина со средством на основе платины, таким как цисплатин, оценивали в данном документе для лечения рака шейки матки.

#### Материалы и методы

**[194]** Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с цисплатином оценивали в мышинной модели с ксенотрансплантатом (PDX), полученным от пациента, у бестимусных мышей BALB/c (Crown Bioscience Inc.). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от больных раком. Постановку и характеристику модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали от приблизительно трех до пяти раз до установления стабильных паттернов роста. Фрагменты опухолей получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-3 мм и помещали в забуференный фосфатом физраствор (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали модель PDX рака шейки матки (модель ксенотрансплантата шейки матки HuPrime® CV1248 [R4P5]; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли измерением штангенциркуля по меньшей мере два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда опухоли достигали объема 200 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали на 11 групп (7-8 мышей на группу обработки). Мышей обрабатывали с помощью внутривенных инъекций: 1) только тизотумаба ведотин в дозе 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг или 4 мг/кг, предусмотренный в день 0 и 7 после обработки; 2) только цисплатин в дозе 4 мг/кг в день 0, 7 и 14 после обработки; 3) тизотумаба ведотин в дозе 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг или 4 мг/кг, предусмотренный в день 0 и 7 после обработки в комбинации с цисплатином в дозе 4 мг/кг в день 0, 7 и 14 после обработки; 4) контроль изотипа IgG1 в дозе 4 мг/кг, предусмотренный в день 0 и 7 после обработки; или 5) контроль IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг, предусмотренный в день 0 и 7 после обработки. Мышей наблюдали в отношении клинических признаков заболевания. Мышей помещали в клетки с индивидуальной вентиляцией (IVC) по четыре или пять мышей на клетку и идентифицировали по ушным биркам.

**[195]** Для определения того, имели ли место статистически значимые различия между объемом опухолей в контрольных группах и группах обработки, объемы опухоли в группах обработки сравнивали с таковыми в контрольной группе (например, группы обработки по сравнению с контролем IgG1-ММАЕ) с помощью анализа Манна-Уитни в последний день, так что все группы были интактными, то есть 38 день. Для анализа выживаемости предельный объем опухоли составлял 1000 мм<sup>3</sup>. Анализ Мантела-Кокса проводился на графиках Каплана-Мейера с предельной совокупностью при объеме опухоли > 1000 мм<sup>3</sup>.

#### Результаты

**[196]** Обработка только тизотумабом ведотином эффективно угнетала рост опухоли (Фиг. 1A-C) и удлиняла выживаемость (Фиг. 1D и 1E) на мышинной модели рака шейки матки, как в дозе 2 мг/кг, так и в дозе 4 мг/кг. Обработка только цисплатином также угнетала рост опухоли (Фиг. 1A-C) и удлиняла выживаемость (Фиг. 1D и 1E). Обработка 2 мг/кг или 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с цисплатином усиливала

противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией тизотумабом ведотином или цисплатином (Фиг. 1А-Е).

**Таблица А. Статистический анализ**

	Манн-Уитни, день 38, р-значение	Мантела- Кокса, р-значение
Тизотумаба ведотин в дозе 4 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Цисплатин в дозе 4 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ в дозе 4 мг/кг	< 0,05	0,008
Тизотумаба ведотин в дозе 4 мг/кг + цисплатин в дозе 4 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотина в дозе 4 мг/кг	< 0,01	0,001
Тизотумаба ведотин в дозе 4 мг/кг + цисплатин в дозе 4 мг/кг по сравнению с цисплатином в дозе 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг + цисплатин в дозе 4 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотина в дозе 2 мг/кг	< 0,01	0,007
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг + цисплатин в дозе 4 мг/кг по сравнению с цисплатином в дозе 4 мг/кг	< 0,001	0,000

**Пример 2: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации со средством на основе платины в мышинной модели рака мочевого пузыря**

[197] Комбинацию тизотумаба ведотина со средством на основе платины, таким как цисплатин, оценивали в данном документе для лечения рака мочевого пузыря.

Материалы и методы

[198] Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с цисплатином оценивали в мышинной модели PDX у самок мышей CrI:NMRI-Foxn1<sup>tm</sup> (Envigo RMS SARL, Франция) бестимусных мышей (Charles River Discovery Research Services). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от больных раком. Постановку и характеристику модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали от приблизительно трех до пяти раз до установления стабильных паттернов роста. Фрагменты опухолей получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 3-4 мм и помещали в забуференный фосфатом физраствор (PBS) до подкожной имплантации. В данном эксперименте использовали модель рака мочевого пузыря PDX (модель ксенотрансплантата мочевого пузыря BXF1036; Charles River Discovery Research Services). Размер опухоли определяли измерением штангенциркуля по меньшей мере два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,52 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда опухоли достигали объема 50-250 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали на 5 групп (10 мышей на группу обработки). Мышей обрабатывали следующим образом: 1) только тизотумаба ведотин в дозе 0,5 мг/кг, предусмотренный в день после обработки; 2) только цисплатин в дозе 2 мг/кг в день 1 и 8 после обработки; 3) тизотумаба ведотин в дозе 0,5 мг/кг, предусмотренный в день 1 после обработки в комбинации с

цисплатином в дозе 2 мг/кг в день 1 и 8 после обработки; 4) контроль изотипа IgG1 в дозе 0,5 мг/кг, предусмотренный в день после обработки; или 5) контроль IgG1-ММАЕ в дозе 0,5 мг/кг, предусмотренный в день 1 после обработки. Каждый из контроля изотипа IgG1, контроля IgG1-ММАЕ и тизотумаба ведотина находился в PBS и их вводили внутривенно. Цисплатин находился в 0,9% NaCl и его вводили подкожно. Мышей наблюдали в отношении клинических признаков заболевания. Мышей помещали в клетки с индивидуальной вентиляцией (IVC) максимум по пять мышей на клетку и идентифицировали по ушным биркам.

**[199]** Для определения того, имели ли место статистически значимые различия между объемом опухолей в контрольных группах и группах обработки, объемы опухоли в группах обработки сравнивали с таковыми в контрольных группах (например, контроль IgG1-ММАЕ, только тизотумаба ведотин или только цисплатин) с помощью анализа Манна-Уитни в последний день, так что все группы были интактными, то есть день 25. Статистический анализ разницы между группами, обрабатываемыми тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином, и группами, обрабатываемыми только тизотумабом ведотином, или только цисплатином, проводили в день 32.

**[200]** Прогресс опухоли наносили на график Каплана-Мейера с предельным значением при объеме опухоли  $> 500 \text{ мм}^3$ . Кривые Каплана-Мейера для мышей, обрабатываемых тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином, сравнивали с мышами, которые получали контроль IgG1-ММАЕ, только тизотумаба ведотин или только цисплатин с помощью анализа Мантела-Кокса на графиках Каплана-Мейера.

#### Результаты

**[201]** Обработка только тизотумабом ведотином эффективно угнетала рост опухоли (Фиг. 2A-C) и удлиняла выживаемость (Фиг. 2D) у модели PDX рака мочевого пузыря. Обработка только цисплатином (Фиг. 2A-C) также ингибировала рост опухоли и удлиняла выживаемость (Фиг. 2D). Обработка тизотумабом ведотином в комбинации с цисплатином усиливала противоопухолевую активность в модели PDX рака мочевого пузыря по сравнению с применением тизотумаба ведотина или только цисплатина (Фиг. 2A-D). Результаты статистического анализа приведены в Табл. В.

**Таблица В.** Статистический анализ

	Манн-Уитни, р-значение	Мантела-Кокса, р-значение
<b>Манн-Уитни, день 25</b>		
Тизотумаба ведотин (0,5 мг/кг) по сравнению с IgG1-ММАЕ (0,5 мг/кг)	< 0,001	< 0,0001
Цисплатин (2 мг/кг) по сравнению с IgG1-ММАЕ (0,5 мг/кг)	< 0,0001	< 0,01
Тизотумаба ведотин + цисплатин по сравнению с IgG1-ММАЕ	< 0,0001	< 0,0001
<b>Манн-Уитни, день 32</b>		
Тизотумаба ведотин + цисплатин по сравнению с тизотумаба ведотином	0,0089	0,011
Тизотумаба ведотин + цисплатин по сравнению с цисплатином	<0,001	<0,0001

**Пример 3: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации со средством на основе платины в мышинной модели рака шейки матки**

[202] Комбинацию тизотумаба ведотина со средством на основе платины, таким как карбоплатин, оценивали в данном документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы

[203] Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с карбоплатином оценивали в мышинной модели с ксенотрансплантатом (PDX), полученным от пациента, у самок бестимусных мышей BALB/c (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от больных раком. Фрагменты опухолей получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-4 мм и помещали в забуференный фосфатом физраствор (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали модель PDX рака шейки матки (модель ксенотрансплантата шейки матки HuPrime® CV1248 [P3]; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли измерением штангенциркуля по меньшей мере два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда опухоли достигали среднего объема  $150 \text{ мм}^3$ , мышей рандомизировали на 7 групп (10 мышей на группу обработки). Днем рандомизации определяли день 0. Мышей обрабатывали с помощью внутривенных инъекций: 1) только тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг, предусмотренный в день 0, 7 день и 14; 2) только карбоплатин (Selleck Chemicals, кат. № S121511) в дозе 40 мг/кг или 80 мг/кг, предусмотренный в день 0, день 7 и день 14; 3) только тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг, предусмотренный в день 0, 7 день и 14 дней в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг или 80 мг/кг, предусмотренный в день 0, день 7 и день 14; 4) контроль изотипа IgG1 в дозе 2 мг/кг, предусмотренный в день 0, день 7 и 14; или 5) контроль IgG1-ММАЕ в дозе 2 мг/кг, предусмотренный в день 0, день 7 и день 14. Мышей наблюдали в отношении клинических признаков заболевания. Мышей помещали в клетки с индивидуальной вентиляцией (IVC) до максимум пяти мышей на клетку и идентифицировали по ушным биркам. Для определения того, имели ли место статистически значимые различия между объемом опухолей в контрольных группах и группах обработки, объемы опухоли в группах обработки сравнивали с таковыми в контрольной группе (например, группы обработки по сравнению с контролем IgG1-ММАЕ), а группы комбинированной обработки сравнивали с группами, обработанными любым из соединений отдельно, с помощью анализа Манна-Уитни в последний день, так что все группы были интактными, т.е. день 20. Для анализа времени выживаемости без прогрессирования (предельный размер опухоли  $750 \text{ мм}^3$ ) анализ Мантела Кокса проводили на графиках Каплана-Мейера.

[204] Обработка только тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг эффективно угнетала рост опухоли (Фиг. 3А и 3В) в мышинной модели PDX рака шейки матки. Обработка только карбоплатином в дозе 40 или 80 мг/кг не угнетала рост опухоли (Фиг. 3А и 3В). Обработка тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг эффективно повышала противоопухолевую активность по сравнению с карбоплатином в отдельности (Фиг. 3А и 3В). Комбинация тизотумаба ведотина в дозе 2 мг/кг и карбоплатина в дозе 80 мг/кг эффективно повышала противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией только карбоплатином или только тизотумабом ведотином. Все комбинации увеличивали время выживаемости без прогрессирования (размер опухоли  $750 \text{ мм}^3$ ) по сравнению с отдельными средствами (Фиг. 3С). Результаты статистического анализа приведены в Табл. С.

**Таблица С.** Статистический анализ

	Средний объем опухоли	Процент мышей с объемом опухоли < $750 \text{ мм}^3$

	Манн-Уитни, день 20 p-значение	Мантела-Кокса, p-значение
Тизотумаба ведотин по сравнению с IgG1-MMAE	0,0068	0,171
Карбоплатин в дозе 40 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	0,5787	0,340
Карбоплатин в дозе 80 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	0,1716	0,900
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 40 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	< 0,0001	0,019
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 80 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE	< 0,0001	0,003
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 40 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином	0,0524	0,029
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 40 мг/кг по сравнению с карбоплатином в дозе 40 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 80 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином	0,0011	0,000
Тизотумаба ведотин + карбоплатин в дозе 80 мг/кг по сравнению с карбоплатином в дозе 80 мг/кг	< 0,0001	0,000

**Пример 4: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с карбоплатином в мышинной модели ксенотрансплантата рака шейки матки**

[205] Комбинацию тизотумаба ведотина со средством на основе платины карбоплатином оценивали в данном документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и методы

[206] Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с карбоплатином оценивали в мышинной модели рака шейки матки с ксенотрансплантатом (PDX), полученным от пациента, у мышей NMR1 nu/nu (модель CEXF663). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухолей от больных раком. Постановку и характеристику модели PDX проводили после первичной имплантации бестимусным мышам. Ксенотрансплантаты опухоли пассировали от приблизительно трех до пяти раз до установления стабильных паттернов роста. Фрагменты опухолей получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 3-4 мм и помещали в PBS до подкожной имплантации. Размер опухоли определяли измерением штангенциркуля два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда опухоли достигали объема приблизительно 50-250 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали на 7 групп по 10 мышей на группу обработки. Мышам вводили следующие виды обработки, все они производились один раз в неделю в течение четырех недель (QWx4): 1) тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг (внутривенно); 2) только карбоплатин в дозе 40 мг/кг (внутрибрюшинно); 3) тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг (внутривенно) в комбинации с карбоплатином в дозе 40 мг/кг (внутрибрюшинно); 4) контроль изотипа IgG1 в дозе 2 мг/кг (внутривенно); или 5) контроль IgG1-MMAE в дозе 2 мг/кг (внутривенно).

[207] Средний объем опухоли наносили на график каждой группы обработки (Фиг. 4А). Для определения того, имели место статистически значимые различия между объемом опухолей в контрольных

группах и группах обработки, объемы опухоли в группах обработки сравнивали с помощью анализа Манна-Уитни в последний день, так что все группы были интактными (Табл. D). Комбинированная обработка тизотумабом ведотином и карбоплатином была значительно более эффективной, чем группы обработки в виде монотерапии в обеих моделях, что показано значительным уменьшением размера опухоли у мышей, получавших комбинированную обработку. Анализ выживаемости без прогрессирования (с использованием предельного объема опухоли 750 мм<sup>3</sup>) показал удлиненную выживаемость без прогрессирования в комбинированной группе по сравнению с обработкой в виде монотерапии (анализ Манта-Кокса; Фиг. 4В; Табл. D.)

**Таблица D.** Статистический анализ

Сравнительные группы обработки			Дни анализа	Объем опухоли	Анализ Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования
					Манн-Уитни, р-значение
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг + карбоплатин в дозе 40 мг/кг	по сравнению с	IgG1-b12-MMAE в дозе 2 мг/кг,	день 41,	<0,0001	0,000
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг + карбоплатин в дозе 40 мг/кг	по сравнению с	тизотумабом ведотином в дозе 2 мг/кг,	день 69,	<0,0001	0,000
Тизотумаба ведотин в дозе 2 мг/кг + карбоплатин в дозе 40 мг/кг	по сравнению с	карбоплатином в дозе 40 мг/кг,	день 69,	<0,0001	0,004

**Пример 5: Исследование фазы II применения только тизотумаба ведотина или его комбинации со средством на основе платины при лечении первой линии рекуррентного рака шейки матки или рака шейки матки стадии IVB**

[208] Исследование фазы I/II продемонстрировало надежную эффективность и контролируемый профиль безопасности тизотумаба ведотина в дозе 2,0 мг/кг, который вводили субъектам с рецидивирующим, рекуррентным и/или метастатическим раком шейки матки (NCT02001623). Эти предварительные данные свидетельствуют о положительном профиле польза-риск для этой популяции с высокими неудовлетворенными потребностями. Требуется дальнейшее исследование тизотумаба ведотина в виде монотерапии и в комбинации с терапевтическими средствами (например, средством на основе платины) у большей когорты пациентов с раком шейки матки.

[209] Эффективность, безопасность и переносимость тизотумаба ведотина в дозе 0,9 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг или 2,0 мг/кг отдельно или в комбинации с карбоплатином, средством на основе платины, в виде терапии первой линии у пациентов с рекуррентным раком шейки матки или раком шейки матки стадии IVB оценивали в данном документе.

#### Способы

[210] В данном открытом многоцентровом исследовании фазы II оценивали эффективность, безопасность и переносимость тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином при лечении первой линии у субъектов с рекуррентным раком или плоскоклеточным, аденосквамозным раком или аденокарциномой шейки матки, посредством хирургического вмешательства и/или лучевой терапии и ранее не получавших системную терапию по поводу рекуррентного заболевания или заболевания стадии IVB. Субъекты с рекуррентным заболеванием, являющиеся кандидатами для лечебной терапии с помощью экзентерации таза, не отвечают критериям участия в исследовании.

[211] Субъекты симметрично распределялись в одну из шести групп лечения. Распределение осуществляли таким образом, чтобы минимизировать дисбаланс по состоянию заболевания (метастатический/рекуррентный) и гистологическому анализу (плоскоклеточный/неплоскоклеточный). Субъекты, отвечающие критериям исследования, получали лечение тизотумабом ведотином в дозе 1,3 мг/кг Q3W, тизотумабом ведотином в дозе 2,0 мг/кг Q3W, комбинацией тизотумаба ведотин в дозе 0,9 мг/кг 3Q4W дозе AUC = 5 Q3W, комбинацией тизотумаба ведотина в дозе 1,2 мг/кг 3Q4W + карбоплатин в дозе AUC = 5 Q3W, комбинацией тизотумаба ведотин в дозе 1,3 мг/кг Q3W + карбоплатин в дозе AUC = 5 ведотин в дозе 2,0 мг/кг Q3W + карбоплатин в дозе AUC = 5 Q3W. Циклы лечения проходили один раз в 21 день ( $\pm 3$  дня) для циклов лечения Q3W или один раз в 28 дней ( $\pm 4$  дня) для циклов лечения 3Q4W. Все компоненты лечения вводят внутривенно (IV). В исследовании принимали участие около 60 субъектов в возрасте  $\geq 18$  лет. Продолжительность исследования составляет приблизительно 7 лет. Критерии включения и критерии исключения субъектов, включенных в исследование, приведены в Табл. 1.

**Таблица 1.** Перечень критериев включения и исключения

<b>Критерии включения</b>	<p>Должны иметь результаты гистологического анализа рекуррентного рака или плоскоклеточного, аденосквамозного рака или аденокарциномы шейки матки стадии IVB, которые не поддаются лечению с помощью хирургического вмешательства и/или лучевой терапии.</p> <p>Должны не получать предварительную системную терапию по поводу рекуррентного заболевания или заболевания стадии IVB.</p> <p><i>Примечание:</i> Субъекты исключаются, если они являются кандидатами для лечебной терапии с помощью экзентерации таза.</p> <p><i>Примечание:</i> Химиотерапия, которая проводится как вспомогательная или неоадьювантная терапия, или к комбинации с лучевой терапией, не считается предварительной системной терапией.</p> <p>Должны иметь измеряемое на исходном уровне заболевание в соответствии с RECIST v1.1.</p>
---------------------------	---

	<p><i><b>Примечание:</b> Поражения, расположенные в ранее облученных участках, считаются измеряемыми, если в таких поражениях было продемонстрировано прогрессирование.</i></p> <p>Возраст <math>\geq 18</math> лет в день подписания информированного согласия.</p> <p>Допустимая почечная функция: рассчитанная (Кокрофта-Голта) скорость клубочковой фильтрации (GFR) <math>&gt; 50</math> мл/мин.</p> <p>Допустимая печеночная функция:</p> <p>Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) <math>\leq 2,5 \times</math> верхняя граница нормы (ULN) (если присутствует опухоль/метастазы печени, то допускается <math>\leq 5 \times</math> ULN);</p> <p>Билирубин <math>\leq 1,5 \times</math> ULN, за исключением случаев, когда прямой билирубин <math>\leq</math> установленного ULN, за исключением субъектов с диагнозом синдром Жильбера, прямой билирубин <math>\leq 2 \times</math> ULN.</p> <p>Допустимый гематологический статус:</p> <p>Гемоглобин <math>\geq 5,6</math> ммоль/л (9,0 г/дл).*</p> <p>Абсолютное содержание нейтрофилов (ANC) <math>\geq 1500</math>/мкл (<math>10^9</math>/л).</p> <p>Содержание тромбоцитов <math>\geq 100 \times 10^9</math>/л.</p> <p><i>*Приемлемый гематологический статус должен быть обеспечен без зависимости от эритропоэтина и без переливания эритроцитов (pRBC) в течение последних 2 недель.</i></p> <p>Допустимый статус коагуляции:</p> <p>Для лиц, не получающих антикоагулянтную терапию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) <math>\leq 1,25 \times</math></li> <li>- Международный нормализованный коэффициент (INR) <math>\leq 1,2</math>.</li> </ul> <p>Для лиц, получающих антикоагулянтную терапию:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aPTT <math>\leq 1,25 \times \times</math> ULN</li> <li>- INR: (1) Субъекты, проходящие антикоагуляционную терапию, требующие лабораторных оценок для подбора дозы (варфарин или другие антикоагулянты, зависящие от витамина К), должны получать постоянную дозу (без активного подбора дозы) в течение по меньшей мере 4 недель до первой запланированной дозы тизотумаба ведотина и для соответствия критериям исследования должны иметь INR <math>\leq 2,5</math>. (2) Субъекты, получающие антикоагулянты, не требующие лабораторных оценок для подбора дозы, должны иметь INR <math>\leq 1,2</math> и не должны получать стабильную дозу в течение <math>\geq 4</math> нед до первой запланированной дозы исследуемого лекарственного продукта.</li> <li>- Одновременное применение профилактической ацетилсалициловой кислоты (ASA, например, аспирин) запрещено лицам, получающим любой тип антикоагулянтной терапии.</li> </ul>
--	--

	<p>Статус эффективности Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет 0 или 1.</p> <p>Ожидаемая продолжительность жизни <math>\geq 3</math> месяца.</p> <p>Женщина имеет право участвовать, если она не беременна, не кормит грудью, не планирует забеременеть или не планирует пожертвовать яйцеклетки для целей вспомогательной репродукции в течение прогнозируемой продолжительности исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего исследования, и применяется по меньшей мере одно из следующих условий:</p> <p>Не является женщиной репродуктивного возраста (WOCBP)</p> <p>WOCBP должна согласиться использовать адекватную контрацепцию во время и в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лечения. Адекватная контрацепция для женщин определяется как высокоэффективные методы контрацепции. В странах, где требуются два высокоэффективных метода контрацепции, это будет критерием включения.</p> <p>Необходимо предоставить свежий образец с поражением, которое ранее не облучалось. Субъекты, для которых невозможно получить свежие образцы (например, недоступна опухоль или из соображений безопасности), могут предоставить архивный образец вместо свежей ткани.</p> <p><i>Примечание: Аспираты не приемлемы.</i></p> <p>Должны восстановиться от всех АЕ в результате предыдущих видов терапии до степени <math>\leq 1</math>. Субъекты с нейропатией или алопецией степени <math>\leq 2</math> соответствуют критериям участия в исследовании.</p> <p>Должны быть готовы и уметь соблюдать запреты и ограничения, указанные в настоящем протоколе.</p> <p>После получения устной и письменной информации об исследовании субъекты должны предоставить подписанное информированное согласие перед проведением какой-либо деятельности, связанной с исследованием.</p>
<b>Критерии исключения</b>	<p>Клинически значимый двусторонний гидронефроз, который нельзя облегчить с помощью стентирования мочеточника или чрескожного дренирования.</p> <p>Обладают клиническими признаками или симптомами желудочно-кишечной непроходимости и требуют парентеральной гидратации и/или питания.</p> <p>Гематологические: известны в прошлом или текущие дефекты свертывания крови, приводящие к повышенному риску кровотечения; диффузное альвеолярное кровоизлияние от васкулита; известен кровоточащий диатез; продолжающееся большое кровотечение; травма с повышенным риском угрожающего жизни кровотечения или тяжелая травма головы или внутричерепная операция в анамнезе в течение 8 недель после начала исследования.</p>

	<p>Офтальмологические: активное заболевание поверхности глаза на начальном уровне. Субъекты, ранее имевшие в анамнезе рубцовый конъюнктивит или синдром Стивена Джонсона, не отвечают критериям исследования.</p> <p>Сердечно-сосудистые: клинически значимые заболевания сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до скрининга; любой анамнез застойной сердечной недостаточности (степени III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); любой анамнез пониженной фракции сердечного выброса &lt; 45%; выраженное удлинение интервала QT/QTc на исходном уровне (например, повторная демонстрация интервала QTc &gt; 450 мс), полная блокада левой ветви пучка Гиса (определяется как интервал QRS <math>\geq</math> 120 мс в форме блокады левой ветви пучка Гиса) или неполная блокада пучка Гиса.</p> <p>Другие виды рака: известные в прошлом или текущие злокачественные новообразования, отличающиеся от инклюзивного диагноза, за исключением: неинвазивной базалиомы или плоскоклеточной карциномы кожи; неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря; любого рака с полным ответом (CR) продолжительностью &gt; 5 лет.</p> <p>Известны активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит. Субъекты с ранее леченными метастазами в головной мозг могут участвовать при условии, что они рентгенологически стабильны (т.е. без признаков прогрессирования) в течение по меньшей мере 28 дней путем повторной визуализации (следует обратить внимание, что повторная визуализация должна быть выполнена во время скрининга в исследовании), субъекты должны быть клинически стабильными, и не должны нуждаться в лечении стероидами за по меньшей мере 14 дней до первой дозы исследуемого лечения.</p> <p>Предварительная терапия:</p> <p>Любое предварительное лечение лекарственными средствами, происходящими из ММАЕ.</p> <p>Раньше получал парааортальное облучение.</p> <p>Предварительная лучевая терапия (за исключением парааортального облучения) в течение 2 недель (14 дней) после начала исследуемого лечения. Субъекты должны восстановиться от всех видов токсичности, связанных с облучением, не нуждаться в кортикостероидах и не иметь радиационного пневмонита. Для паллиативного облучения (<math>\leq</math> 2 недели лучевой терапии) при заболеваниях без ЦНС допускается 1-недельный период вымывания.</p> <p>Получил предварительную системную противоопухолевую терапию, включая изучаемые средства, в течение 4 недель (28 дней) до первой дозы исследуемого лечения.</p>
--	--

	<p>Хирургическое вмешательство/процедуры: большое хирургическое вмешательство в течение 4 недель (28 дней) или небольшое хирургическое вмешательство в течение 7 дней до первой дозы исследуемого лечения. Субъекты должны правильно восстановиться от видов токсичности и/или осложнений от вмешательства до начала исследуемого лечения. Субъекты, планировавшие серьезную операцию в течение периода лечения, также должны быть исключены из исследования.</p> <p>Другое: текущее значительное, неконтролируемое медицинское состояние; клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, требующая IV или перорального (PO) лечения антимикробной терапией, оканчивающаяся менее чем за 7 дней до первого исследуемого лечения;</p> <p>Обладает непереносимостью тизотумаба ведотина или его вспомогательных веществ и выраженной гиперчувствительностью к карбоплатину.</p> <p>Имеет в анамнезе или доказательства любого состояния, терапии или лабораторных отклонений, которые могут исказить результаты исследования, помешать участию субъекта в исследовании в течение полной продолжительности, или не отвечает наилучшим интересам субъекта для участия, по мнению врача-исследователя.</p> <p>Имеет известные психиатрические расстройства или расстройства, связанные с употреблением наркотических веществ, нарушающие соответствие требованиям исследования.</p> <p>WOCBP, которая имеет положительный тест на беременность (например, в течение 72 часов) до лечения. Если анализ мочи положительный или его нельзя подтвердить как отрицательный, требуется тест на беременность.</p> <p>Субъектов, которые находятся в постменопаузе или перманентно стерилизованы, можно считать не имеющими репродуктивного потенциала.</p>
--	--

[212] Карбоплатин предусмотрен в виде раствора для внутривенной инфузии. Его вводят в виде 1-часовой инфузии при дозировке  $AUC = 5$  мг/мл в минуту. Рассчитанная доза карбоплатина будет основываться на скорости клубочковой фильтрации субъекта (GFR в мл/мин.) и целевой площади под кривой «концентрация от времени» ( $AUC$  в мг/мл мин) по Калверту. GFR можно оценить по рассчитанному клиренсу креатинина или на основе местных стандартов учреждения. Субъектам, у которых наблюдается изменение веса на  $\geq 10\%$  от исходного уровня или у которых наблюдается почечная токсичность при СТСАЕ степени  $\geq 2$  (креатинин сыворотки  $> 1,5 \times ULN$ ), необходимо пересчитать дозу карбоплатина для последующих циклов. Субъекты должны получать премедикацию перед введением карбоплатина в соответствии со стандартом медицинской помощи в учреждении. Введение тизотумаба ведотина путем внутривенной инфузии начинается по меньшей мере чем через 30 минут после введения карбоплатина. Лиофилизированные флаконы, содержащие 40 мг тизотумаба ведотина, хранят в холодильнике при температуре от  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ . Тизотумаба ведотин восстанавливают в 4 мл воды, что приводит к восстановленному раствору, содержащему 10 мг/мл тизотумаба ведотина, 30 mM гистидина, 88 mM сахарозы и 165 mM D-маннита. Восстановленный раствор

конъюгата антитело-лекарственное средство имеет pH 6,0. Восстановленный раствор тизотумаба ведотина разводят в 0,9% NaCl 100 мл инфузионного пакета в соответствии с дозой, рассчитанной для субъекта. Внутривенная инфузия завершается в течение 24 ч после восстановления флакона с тизотумабом ведотином. Для внутривенной инфузии используется встроенный фильтр на 0,2 мкм. Вводят весь объем 100 мл из подготовленного инфузионного пакета. Мертвый объем не предоставляется.

**[213]** Цели и конечные точки описаны в Табл. 2. Субъекты получают лечение до прогрессирования заболевания, токсичности или отзыва согласия. Изображения получают каждые 6 недель в течение 32 недель, затем каждые 12 недель, рассчитывая от даты первой дозы. Опытная визуализация продолжается, пока субъект не продемонстрирует прогрессирование заболевания на рентгенограмме, не начнет новую противоопухолевую терапию, не отзовет согласие или не умрет. Ответ опухоли анализируют в трех часовых точках; оценка отсутствия эффективности, ранняя оценка эффективности и первоначальная оценка эффективности соответственно.

**Таблица 2.** Цели и конечные точки

<b>ЦЕЛИ</b>	<b>КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ</b>
<b>Первичная</b>	
Оценить противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином.	Объективная частота ответа (ORR), определяемая по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1.
<b>Вторичные</b>	
Оценить безопасность и переносимость тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с карбоплатином.	Частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений и оценка лабораторных параметров безопасности.
Оценить долговечность тизотумаба ведотина в отдельности или в комбинации с карбоплатином.	Продолжительность ответа (DOR) в соответствии с RECIST v1.1. Время ответа (TTR) в соответствии с RECIST v1.1.
Оценить клинический ответ при применении тизотумаба отдельно или в комбинации с карбоплатином.	Выживаемость без прогрессирования (PFS) в соответствии с RECIST v1.1. Общая выживаемость (OS).
Оценить фармакокинетику (ПК) и иммуногенность тизотумаба ведотина в отдельности и в комбинации с карбоплатином.	ТПК и антитела к лекарственным средствам (ADA), ассоциированные с тизотумабом ведотином в отдельности и в комбинации с карбоплатином.
<b>Исследовательские</b>	
Исследовать взаимосвязь между биомаркерами и клиническим ответом.	TF в биоптатах опухоли, циркулирующий TF, протеомные анализы и геномные сигнатуры.
Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры.	Циркулирующий тканевый фактор (TF) и протеомный анализ.

[214] Для субъектов, не переносящих график дозировки, определенный протоколом, разрешено снижение дозы тизотумаба ведотина, чтобы разрешить субъекту продолжить лечение тизотумабом ведотином отдельно или в комбинации с карбоплатином (Табл. 3). Дозу карбоплатина также можно уменьшать (Табл. 4).

**Таблица 3.** График снижения дозы тизотумаба ведотина

Текущая доза тизотумаба ведотина	Сниженная доза тизотумаба ведотина
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг*
1,2 мг/кг	0,9 мг/кг*
0,9 мг/кг	0,65 мг/кг

\* Разрешается уменьшать дозу тизотумаба ведотина не более чем в 2 раза. Если АЕ повторяется после второго снижения дозы тизотумаба ведотина, следует окончательно прекратить введение исследуемого средства лечения.

**Таблица 4.** График снижения дозы карбоплатина

Текущая доза карбоплатина	Сниженная доза карбоплатина
AUC = 5	AUC = 4*

\* Субъекту необходимо прекратить прием карбоплатина, если (S)АЕ, связанное с карбоплатином, повторяется и не исчезает до степени  $\leq 1$  после лечения более 12 недель. Снижение дозы ниже AUC = 4 не допускается.

[215] В предварительном исследовании во время лечения только тизотумабом ведотином обнаруживали три нежелательных явления, представляющих особый интерес: 1) глазные нежелательные явления; 2) нежелательные явления периферической нейропатии; и 3) нежелательные явления кровотечения.

[216] Для глазных АЕ: В связи с лечением тизотумабом ведотином часто сообщалось об АЕ в виде конъюнктивита степени 1-2. Внедрение комплексного плана смягчения и превентивных мер существенно снизило частоту и тяжесть нежелательных явлений со стороны зрения. В данном исследовании, чтобы предотвратить глазные АЕ, все субъекты в обеих группах лечения (т.е. тизотумаба ведотин отдельно или в комбинации с карбоплатином) должны соблюдать следующие рекомендации по предмедикации глазных состояний: 1) применение увлажняющих глазных капель без консервантов в течение всей фазы исследования (т.е. от первой дозы тизотумаба ведотина до визита последующего наблюдения для оценки безопасности). Увлажняющие глазные капли следует вводить в соответствии с инструкцией по назначению продукта; 2) рекомендуется не носить контактные линзы при лечении тизотумабом ведотином от первой дозы до визита последующего наблюдения для оценки безопасности; 3) использование охлаждающей повязки для глаз, хранящейся в холодильнике, во время инфузии, например, THERA PEARL Eye Mask или подобной для нанесения непосредственно перед инфузией в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к охлаждающей повязке для глаз; 4) введение местного сосудосуживающего средства перед инфузией (бримонидина тартрата 0,2% глазные капли или подобные, по 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии; в противном случае применять в соответствии с инструкцией по назначению продукта). Если субъект не переносит глазные сосудосуживающие средства из-за побочных реакций, продолжение лечения ими можно прекратить; и 5) применение стероидных глазных капель (дексаметазон 0,1% глазных капель или эквивалент) в течение первых 3 дней каждого цикла лечения (т.е. первая капля, которая вводится перед началом инфузии тизотумаба ведотина; продолжать лечение в течение 72 часов после этого). Стероидные глазные капли следует

вводить по 1 капле в каждый глаз, 3 раза в день, в течение 3 дней или использовать в соответствии с инструкциями по назначению продукта. Рекомендации по глазным АЕ приведены в Табл. 5.

**Таблица 5.** Указания по изменению дозы и лечению токсичности для нежелательных явлений со стороны зрения.

<b>Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)</b>	<b>Действие, совершенное с тизотумабом ведотином</b>	<b>Действие, совершенное с карбоплатином</b>	<b>Рекомендации по лечению, назначенные офтальмологом</b>
<b>Конъюнктивит</b>			
Конъюнктивит степени 1	Придерживаться приема, пока явление не будет эффективно излечено. Продолжать принимать тизотумаб ведотин при том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначить частое применение стероидных капель для местного использования без консервантов.
Конъюнктивит степени 2 1-е возникновение	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать тизотумаб ведотин при том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначать частую дозировку (каждые два часа) стероидных капель без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиков без консервантов, например, хлорамфениколом, пока местный офтальмолог не сочтет необходимым.
Конъюнктивит степени 2 2-е возникновение	Придерживаться приема тизотумаба ведотина: - Если явление нормализовалось до исходного уровня в течение 6 недель (рассчитано с даты начала события 2 степени 2), уменьшить следующую дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 3. - Если явление не нормализуется до степени $\leq 1$ исходного уровня в течение 6 недель (рассчитано с даты начала события 2 степени 2), полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	
Конъюнктивит степени 2 3-е возникновение	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать	

		принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	
Конъюнктивит степени $\geq 3$	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	
<b>Кератит</b>			
Кератит степени 1 или 2 1-е возникновение	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Уменьшить прием тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 3.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	Местный офтальмолог должен назначать частую дозировку (каждые два часа) стероидных капель без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиков без консервантов, например, хлорамфениколом, пока местный офтальмолог не сочтет необходимым.
Кератит степени $\leq 2$ 2-е возникновение	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Уменьшить прием тизотумаба ведотина повторно в соответствии с Табл. 3.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	
Кератит степени $\leq 2$ 3-е возникновение	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить продолжение применения только карбоплатина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	
Кератит степени $\geq 3$	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить продолжение применения только карбоплатина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ .	

<b>Язвы конъюнктивы и офтальмологические данные флуоресцентных пластырей следует обрабатывать, как показано ниже</b>			
Любая степень 1-е возникновение	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не будет эффективно излечено. Уменьшить прием тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 3.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ .	Местный офтальмолог должен назначать частую дозировку (каждые два часа) стероидных капель без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиков без консервантов, например, хлорамфениколом, пока местный офтальмолог не сочтет необходимым.
Любая степень $\geq 2$ -е возникновение	Если симптомы не стабилизируются/нормализуются после уменьшения дозы, субъект должен окончательно прекратить прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ .	
<b>Симблефарон следует обрабатывать, как показано ниже</b>			
Любая степень	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить продолжение применения только карбоплатина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ .	Немедленно обратитесь к местному офтальмологу.
<b>Все остальные глазные виды токсичности</b>			
Все другие глазные виды токсичности степени 1	Придерживаться приема, пока явление не будет эффективно излечено. Продолжать принимать тизотумаб ведотин при том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначать частую дозировку (каждые два часа) стероидных капель без консервантов в сочетании с профилактикой антибиотиков без консервантов, например, хлорамфениколом, пока местный офтальмолог не сочтет необходимым.
Все другие глазные виды токсичности степени 2 1-е возникновение	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не будет эффективно излечено. Уменьшить прием тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 3.	Продолжать.	
Все другие глазные виды токсичности степени 2 2-е возникновение	Придерживаться приема тизотумаба ведотина: - Если явление нормализовалось до исходного уровня в течение 6 недель, уменьшить следующую дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 3. - Если явление не нормализуется до исходного уровня в течение 6	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	

	недель, полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.		
Все другие глазные виды токсичности степени 2 3-е возникновение	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	Немедленно обратитесь к местному офтальмологу.
Все другие глазные виды токсичности степени $\geq 3$	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановить, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Продолжать принимать карбоплатин при том же уровне дозы.	

**[217]** Для АЕ в виде периферической нейропатии (включая периферическую нейропатию; периферическую сенсорную нейропатию; периферическую моторную нейропатию; полинейропатию): периферическая нейропатия является хорошо известной нежелательной реакцией на лечение химиотерапией на основе платины и таксана, а также ADC на основе MMAE, о ней сообщают у приблизительно 35% пациентов, получавших лечение тизотумабом ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к степени 1-2; однако периферическая нейропатия является основной причиной окончательного прекращения лечения тизотумабом ведотином. Рекомендации по АЕ или периферической нейропатии приведены в Табл. 6.

**[218]** Для АЕ в виде кровотечения: явления кровотечения считаются особенно важными из-за механизма действия тизотумаба ведотина. Эпистаксис является наиболее распространенным зарегистрированным АЕ, однако почти все случаи имеют степень 1. Кроме того, клинически значимых нарушений активированного частичного тромбопластинового времени (аРТТ) или протромбинового времени (РТ) не наблюдалось. Имеются рекомендации по модификации дозы и лечению токсичности (Табл. 6).

**[219]** Нежелательные явления (АЕ), такие как усиление кровотечения, кровоизлияния, повышение уровня печеночных ферментов, мукозит, нейтропения и периферическая нейропатия могут быть ассоциированы с применением тизотумаба ведотина. Снижение содержания тромбоцитов, нейтропения, рвота и нейропатия могут быть ассоциированы с применением карбоплатина. Приведены рекомендации по модификации дозы и токсичности для АЕ, ассоциированных с комбинированным лечением тизотумабом ведотином и карбоплатином, например, кровотечения, нарушения функции печени, мукозита и нейропатии (Табл. 6), а также для тромбоцитопении, нейтропении, рвоты (Табл. 7).

**Таблица 6.** Рекомендации по изменению дозы и лечению токсичностью для АЕ (кровотечения, нарушение функции печени, мукозита и нейропатии), ассоциированных с применением карбоплатина в комбинации с группой лечения тизотумабом ведотином.

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином
<b>Явления кровотечения</b>		
<p>Контролировать жизненные показатели и обеспечивать стабилизацию субъекта в соответствии с местными стандартами.</p> <p>Немедленное обследование для выявления основной этиологии кровотечения. Лечение в конечном итоге должно диктоваться основным диагнозом.</p> <p>Контролировать лабораторные параметры коагуляции и гематологические параметры, включая РТ, аРТТ, фибриноген, тромбоциты, INR и гемоглобин как можно скорее.</p>		
<b>Все субъекты</b>		
<p>Легочное кровоизлияние любой степени или кровоизлияние в ЦНС степени <math>\geq 2</math></p>	<p>Полностью прекратите лечение тизотумабом ведотином.</p>	<p>Приостановить, пока явление не нормализуется до степени <math>\leq 1</math> и тромбоциты не будут в пределах нормы.</p>
<b>Субъекты, которые <u>не</u> проходят антикоагулянтную терапию</b>		
<p><u>1-е возникновение</u> Кровоизлияние (другое)<sup>1</sup> степени <math>\geq 3</math></p>	<p>Придерживаться приема до тех пор, пока не:</p> <p>a) Исчезнет кровотечение.</p> <p>b) Стабилизируется уровень гемоглобина в крови.</p> <p>Будет иметь место отсутствие кровотечения вследствие диатеза, которое может повысить риск продолжения терапии.</p> <p>Будет иметь место отсутствие анатомического или патологического состояния, которое может повысить риск рецидива кровотечения.</p> <p>Когда вышеуказанные критерии выполнены, субъект может возобновить лечение тизотумабом ведотином в той же дозе, как и до явления.</p>	<p>Приостановить, пока явление не нормализуется до степени <math>\leq 1</math> и тромбоциты не будут в пределах нормы.</p>
<p><u><math>\geq 2</math>-е возникновение</u> Кровоизлияние (другое)<sup>1</sup> степени <math>\geq 3</math></p>	<p>Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжить лечение тизотумабом ведотином или должен полностью прекратить лечение.</p>	<p>Свяжитесь со спонсором, чтобы определить, можно ли продолжить лечение только карбоплатином.</p>
<b>Субъекты, проходящие антикоагулянтную терапию</b>		

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином
INR > 3,0	Субъекты, получающие антикоагулянтную терапию, у которых INR > 3,0 до инфузии тизотумаба ведотина, должны воздерживаться от тизотумаба ведотина до тех пор, пока INR не станет ≤ 3,0. Субъекты могут восстановить прием тизотумаба ведотина сразу после того, как INR достигнет ≤ 3,0. Настоятельно рассмотрите возможность применения антикоагулянтов до тех пор, пока не будут достигнуты вышеуказанные параметры.	Отсутствуют.
Кровоизлияние (другое) <sup>1</sup> степени ≥ 3	Проведите антикоагулянтную терапию. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжить лечение тизотумабом ведотином или должен полностью прекратить лечение.	Свяжитесь со спонсором, чтобы определить, можно ли продолжить лечение только карбоплатином.
<b>Повышенные уровни показателей печени (AST, ALT или билирубин)</b>		
степени ≥ 3	Перед введением следующей дозы свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить, следует ли уменьшить, отложить или полностью прекратить прием тизотумаба ведотина.	Приостановите, пока явление не нормализуется до степени 0 или 1.
<b>Мукозит</b>		
степени 3	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не нормализуется до степени ≤ 2. Лечить в соответствии с местной практикой.	Отсутствуют
степени ≥ 4	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Приостановите, пока явление не нормализуется до степени 0 или 1. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить продолжение применения только карбоплатина.
<b>Периферическая нейропатия</b> (включая более приемлемые термины, как: периферическая нейропатия; периферическая сенсорная нейропатия; периферическая моторная нейропатия; полинейропатия)		
степени 2 и 3 Начало или ухудшение уже существующего состояния	Соблюдать прием тизотумаба ведотина, пока явление не нормализуется до степени ≤ 1. Уменьшить следующую дозу согласно Табл. 3.	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени ≤ 1. Уменьшить следующую дозу согласно Табл. 4.

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином
степени $\geq 4$	Полностью прекратите прием тизотумаба ведотина.	Полностью прекратить прием карбоплатина.

INR = Международное нормализованное соотношение

<sup>1</sup>Любые другие кровоизлияния, за исключением люминарного кровоизлияния или кровоизлияния в ЦНС.

**Таблица 7.** Рекомендации по изменению дозы и токсичности для АЕ (тромбоцитопения, нейтропения, рвота), ассоциированных с применением карбоплатина в комбинации с группой лечения тизотумабом ведотином

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином	Поддерживающая терапия
<b>Гематологические</b>				
Сниженное содержание тромбоцитов	степени 3-4 1-е возникновение	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Восстановить тот же DL.	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Уменьшить следующую дозу на 1 DL согласно Табл. 4.	Переливание тромбоцитов может быть использовано в соответствии с институциональными стандартами.
	степени 3-4 2-е возникновение	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Восстановить тот же DL.	Прекратить.	
Нейтропения	степени 3-4 1-е возникновение	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Восстановить тот же DL.	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Уменьшить следующую дозу на 1 DL согласно Табл. 4.	Вводить колониестимулирующие факторы в соответствии с институциональными стандартами.

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином	Поддерживающая терапия
	степени 3-4 2-е возникновение	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема тизотумаба ведотина.	Прекратить.	
Фебрильная нейтропения	степени 3 <sup>1</sup>	Придерживаться приема до тех пор, пока лихорадка не исчезнет, а количество нейтрофилов не нормализуется до $> 500/\text{мм}^3$ . Восстановить тот же DL.	Придерживаться приема до тех пор, пока лихорадка не исчезнет, а количество нейтрофилов не нормализуется до $> 500/\text{мм}^3$ . Уменьшить следующую дозу на 1 DL согласно Табл. 4.	Введите кортикостероиды (начальная доза 0,5-1 мг/кг преднизона или эквивалента) с последующим уменьшением дозы
	степени 4	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема	Прекратить.	Введите кортикостероиды (начальная доза 1-2 мг/кг преднизона или эквивалента) с последующим уменьшением дозы

АЕ (CTCAE v4.0)	Степень токсичности (CTCAE v4.0)	Действие, совершенное с тизотумабом ведотином	Действие, совершенное с карбоплатином	Поддерживающая терапия
		тизотумаба ведотина.		
<b>Негематологические</b>				
Рвота	степени 4	Придерживаться приема, пока явление не нормализуется до степени $\leq 1$ . Уменьшить дозу на 1 DL согласно Табл. 3.	Придерживаться приема, пока явление не будет нормализовано. Уменьшить следующую дозу на 1 DL согласно Табл. 4.	Необходимо учесть назначение профилактической противорвотной терапии в соответствии с институциональными стандартами.

DL = уровень дозы; gr = степень

<sup>1</sup>Прекратить прием карбоплатина при повторении явления степени  $\geq 3$ . Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить снижение дозы или прекращение приема тизотумаба ведотина.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту средства на основе платины и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитело к TF)-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха в течение приблизительно 1 недели без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что длительность каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.

3. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.

4. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

5. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.

6. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

7. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.

8. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.

9. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.

10. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,0 мг/кг.

11. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг.

12. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,1 мг/кг.

13. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг.

14. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,2 мг/кг.

15. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг.

16. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/кг.

17. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг.

18. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,4 мг/кг.

19. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг.

20. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 1,5 мг/кг.

21. Способ по п. 1, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.

22. Способ по любому из пп. 1-21, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим периодом отдыха 1 неделя без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что каждый цикл составляет 28 дней, включая период отдыха.

23. Способ по любому из пп. 1-21, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни приблизительно 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

24. Способ по любому из пп. 1-21, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.

25. Способ по любому из пп. 1-24, при этом средство на основе платины вводят в дозе от приблизительно AUC = 4 до приблизительно AUC = 6.

26. Способ по п. 25, при этом средство на основе платины вводят в дозе, составляющей приблизительно AUC = 5.

27. Способ по п. 25, при этом средство на основе платины вводят в дозе, составляющей AUC = 5.

28. Способ по любому из пп. 1-27, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели или один раз в приблизительно 4 недели.

29. Способ по п. 28, при этом средство на основе платины вводят один раз в приблизительно 3 недели.

30. Способ по п. 28, при этом средство на основе платины вводят один раз в 3 недели.

31. Способ по любому из пп. 1-27, при этом средство на основе платины вводят в день приблизительно 1 приблизительно 21-недельного цикла.

32. Способ по любому из пп. 1-27, при этом средство на основе платины вводят в день 1 21-недельного цикла.

33. Способ по любому из пп. 1-32, при этом рак представляет собой рак мочевого пузыря.

34. Способ по любому из пп. 1-32, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

35. Способ по п. 34, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

36. Способ по п. 35, при этом лечебная терапия включает лучевую терапию и/или экзентеративную хирургию.

37. Способ по любому из пп. 34-36, при этом субъект не получал предварительную системную терапию по поводу рака шейки матки.

38. Способ по любому из пп. 34-37, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному или неплоскоклеточную карциному.

39. Способ по п. 38, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

40. Способ по п. 38, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

41. Способ по п. 38, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

42. Способ по п. 38, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

43. Способ по любому из пп. 34-42, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

44. Способ по п. 43, при этом рак шейки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

45. Способ по п. 43 или п. 44, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

46. Способ по любому из пп. 34-45, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

47. Способ по любому из пп. 1-46, монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

48. Способ по любому из пп. 1-47, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

49. Способ по любому из пп. 1-48, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

- (i) CDR-L1, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащая аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, при этом CDR

антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации IMGT.

50. Способ по любому из пп. 1-49, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:8.

51. Способ по любому из пп. 1-50, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8.

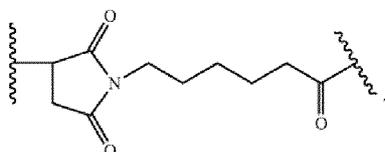
52. Способ по любому из пп. 1-51, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб или его биоаналог.

53. Способ по любому из пп. 1-52, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

54. Способ по п. 53, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

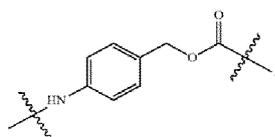
55. Способ по п. 54, при этом расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) ТС представляет собой:



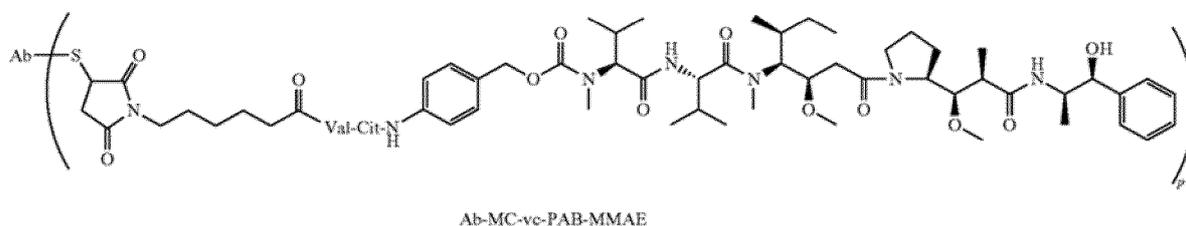
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



56. Способ по любому из пп. 53-55, при этом линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам антитела к TF, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

57. Способ по п. 56, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство имеет следующую структуру:



при этом  $p$  означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

58. Способ по п. при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

59. Способ по любому из пп. 1-58, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

60. Способ по любому из пп. 1-59, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

61. Способ по любому из пп. 1-60, при этом средство на основе платины выбирают из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и недаплатина.

62. Способ по любому из пп. 1-60, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

63. Способ по любому из пп. 1-60, при этом средство на основе платины представляет собой цисплатин.

64. Способ по любому из пп. 1-63, при этом путь введения средства на основе платины является внутривенным.

65. Способ по любому из пп. 1-64, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

66. Способ по любому из пп. 1-64, при этом средство на основе платины и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

67. Способ по любому из пп. 1-66, при этом 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% клеток рака шейки матки экспрессируют ТГ.

68. Способ по любому из пп. 1-67, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины по отношению к исходному уровню.

69. Способ по п. 68, при этом один или более терапевтических эффектов выбирают из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, объективной частоты ответа, длительности ответа, времени ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

70. Способ по любому из пп. 1-69, при этом размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, которая происходит из рака шейки матки до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

71. Способ по любому из пп. 1-70, при этом частота объективного ответа 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%.

72. Способ по любому из пп. 1-71, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

73. Способ по любому из пп. 1-72, при этом субъект общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере

мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

74. Способ по любому из пп. 1-73, при этом длительность 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 конъюгата антитело-лекарственное средство и средства на основе платины.

75. Способ по любому из пп. 1-74, при этом у субъекта наблюдается одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

76. Способ по любому из пп. 1-75, при этом субъект имеет риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

77. Способ по п. 75 или п. при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются кровоизлияние, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, кератит, язва конъюнктивы, мукозит, запор, снижение аппетита, диарея, рвота, нейтропения, фебрильная нейтропения, снижение или усиление кровотечения.

78. Способ по любому из пп. 75-77, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени 3 или выше.

79. Способ по любому из пп. 75-77, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

80. Способ по любому из пп. 75-79, при этом одним или несколькими нежелательными явлениями являются конъюнктивит, язва конъюнктивы и/или кератит, а дополнительным средством являются глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающие средства для глаз и/или стероидные глазные капли.

81. Способ по любому из пп. 1-80, при этом субъект представляет собой человека.

82. Способ по любому из пп. 1-81, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

83. Способ по любому из пп. 1-82, при этом средство на основе платины находится в фармацевтической композиции, содержащей средство на основе платины и фармацевтически приемлемый носитель.

84. Набор, содержащий:

(a) дозировку средства на основе платины, варьирующей в диапазоне от приблизительно  $AUC = 4$  до приблизительно  $AUC = 6$ ;

(b) дозировку конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином, или его функциональный

аналог или его функциональное производное, варьирующее в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг; и

(с) инструкции по применению средства на основе платины и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из пп. 1-83.

85. Набор по п. 84, при этом средство на основе платины представляет собой карбоплатин.

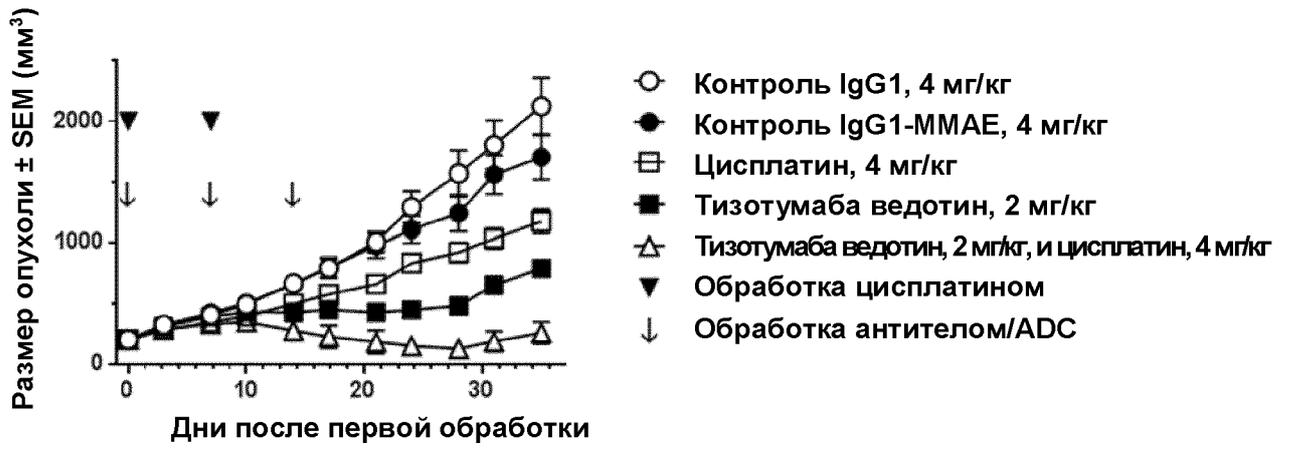
86. Набор по п. 84 или п. 85, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин или его биоаналог.

87. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, для применения в способе по любому из пп. 1-83, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или для введения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

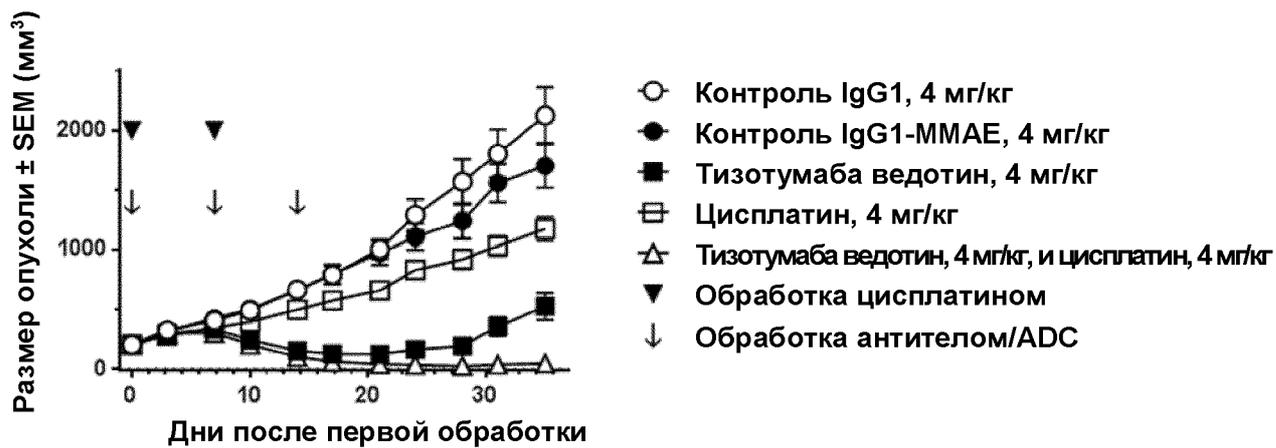
88. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, для получения лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-83, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации со средством на основе платины, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

89. Средство на основе платины для применения в способе по пп. 1-83, при этом средство на основе платины предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.

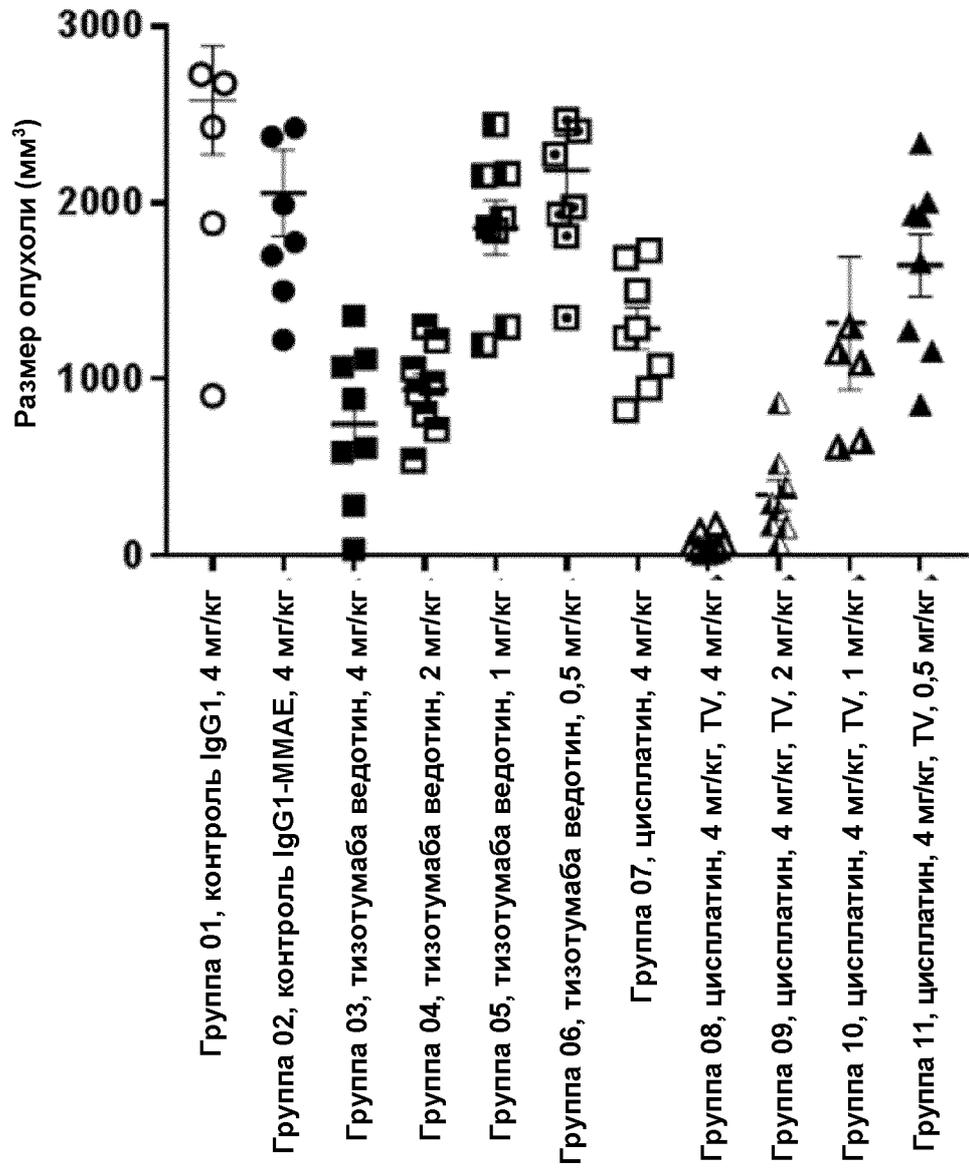
90. Применение средства на основе платины для получения лекарственного средства для применения в способе по пп. 1-83, при этом лекарственное средство предназначено для применения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным.



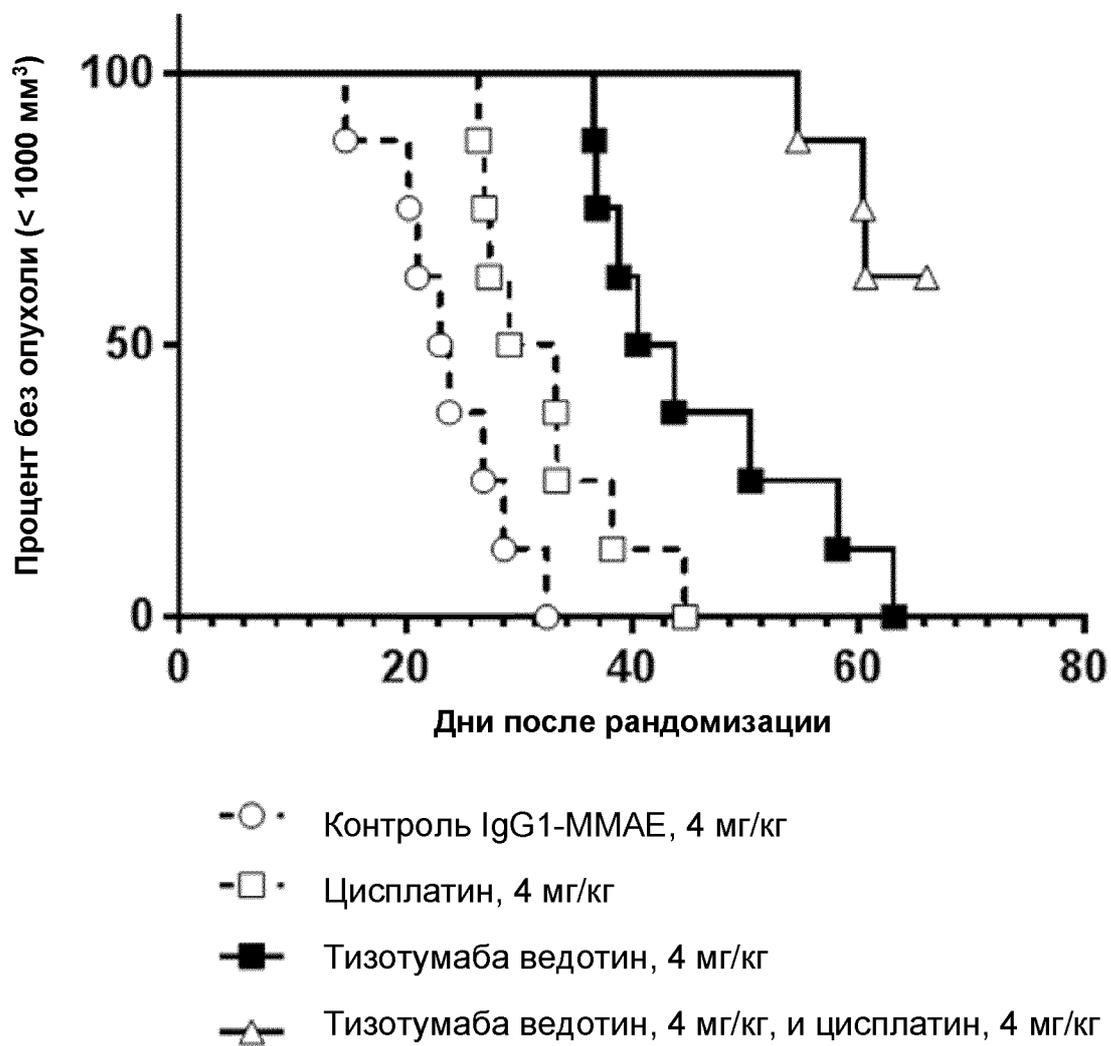
Фиг. 1А



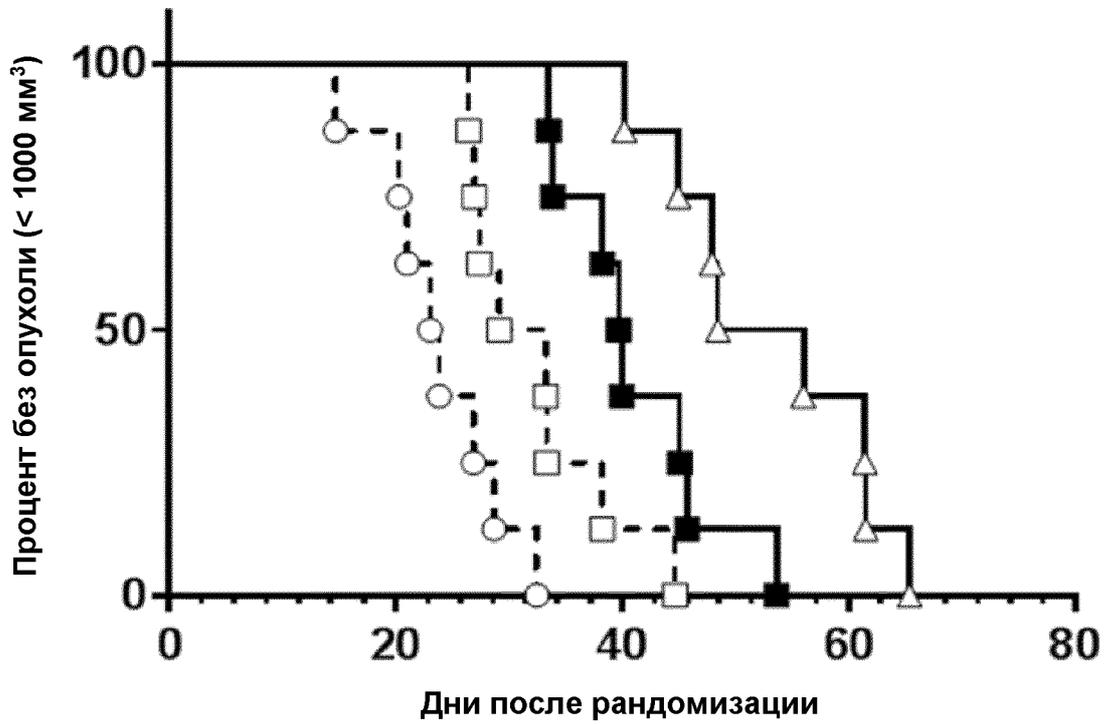
Фиг. 1В



Фиг. 1С

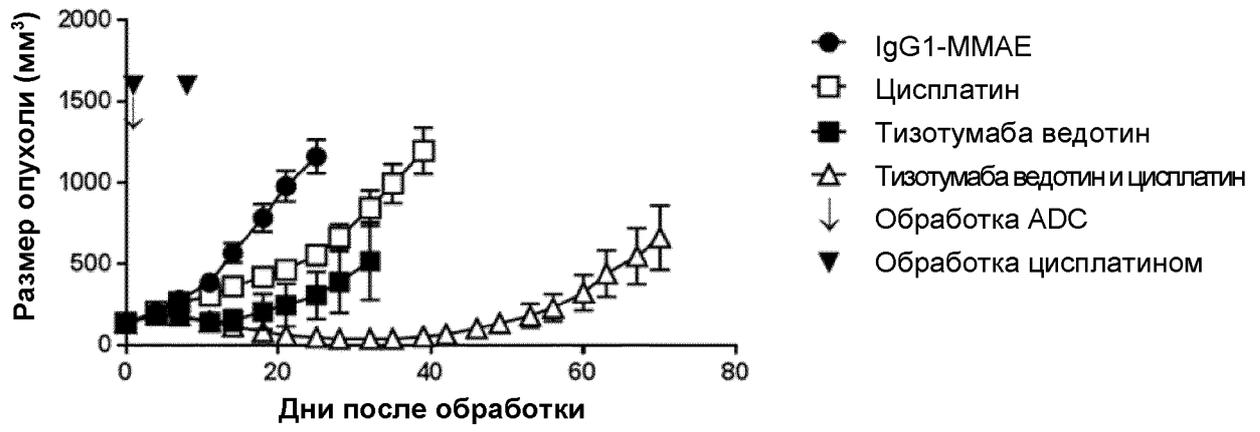


Фиг. 1D

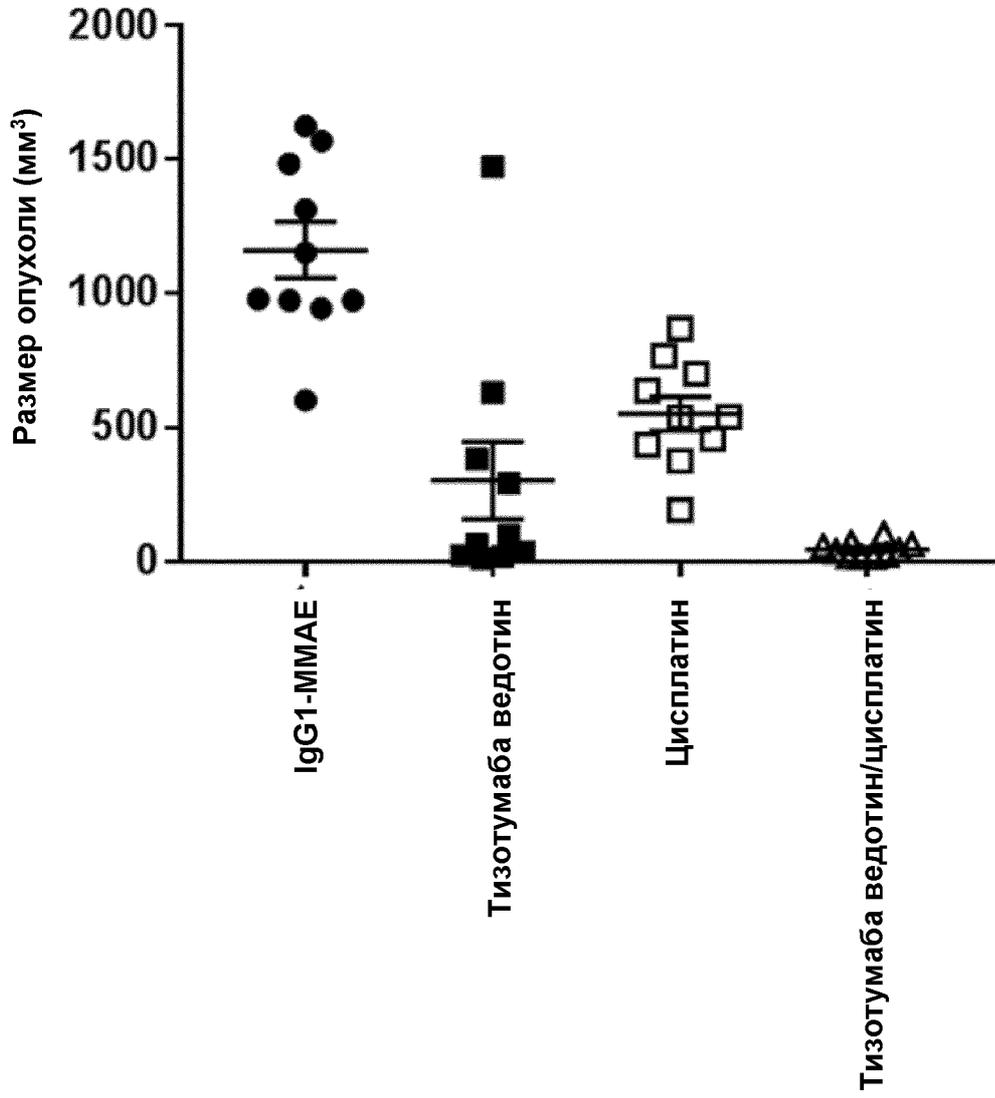


- Контроль IgG1-MMAE, 4 мг/кг
- Цисплатин, 4 мг/кг
- Тизотумаба ведотин, 2 мг/кг
- △· Тизотумаба ведотин, 2 мг/кг, и цисплатин, 4 мг/кг

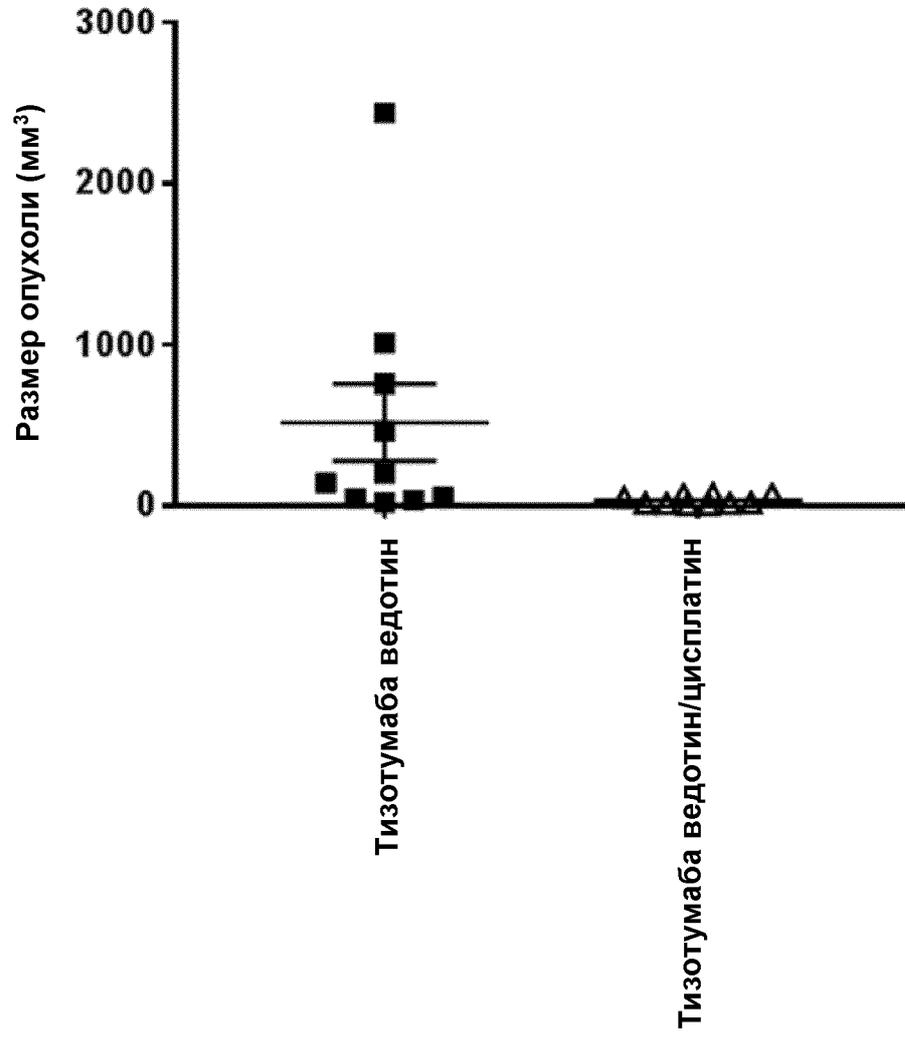
Фиг. 1Е



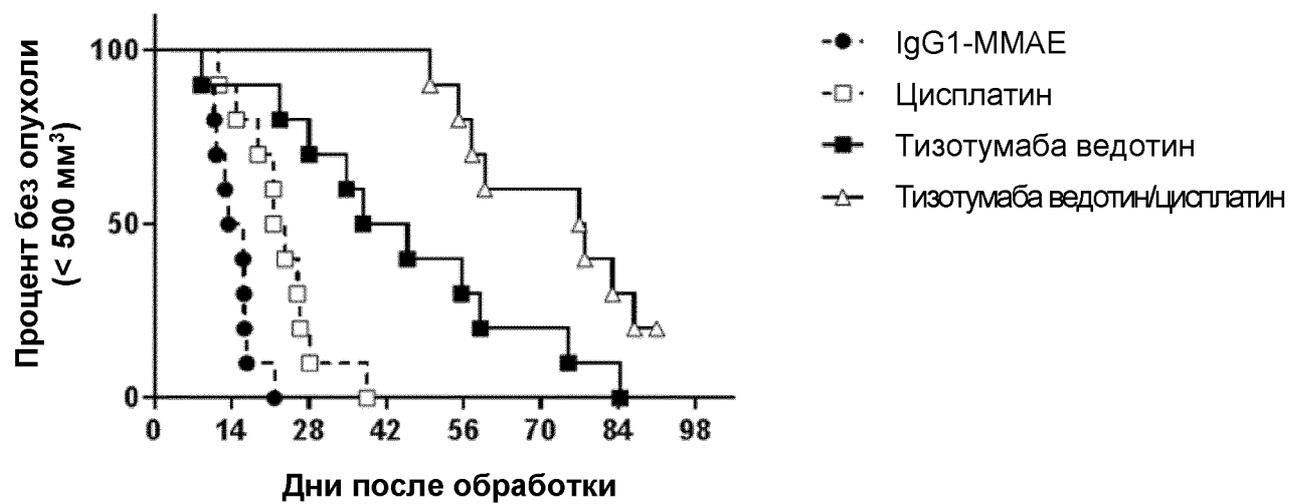
Фиг. 2А



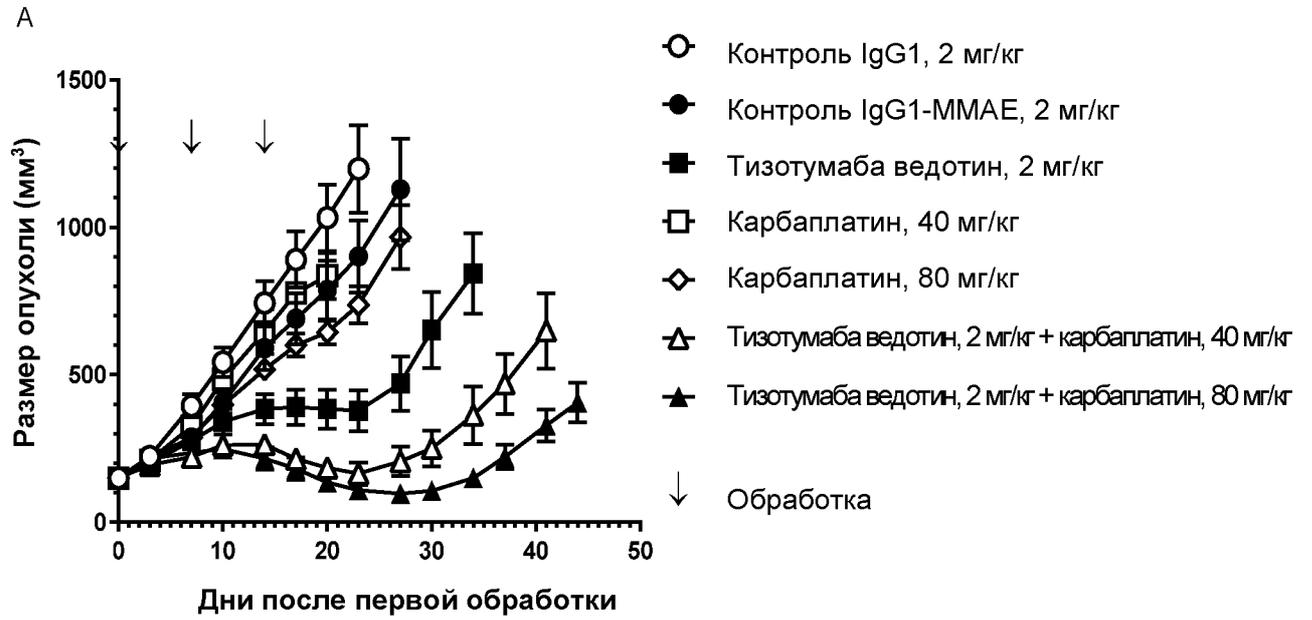
Фиг. 2В



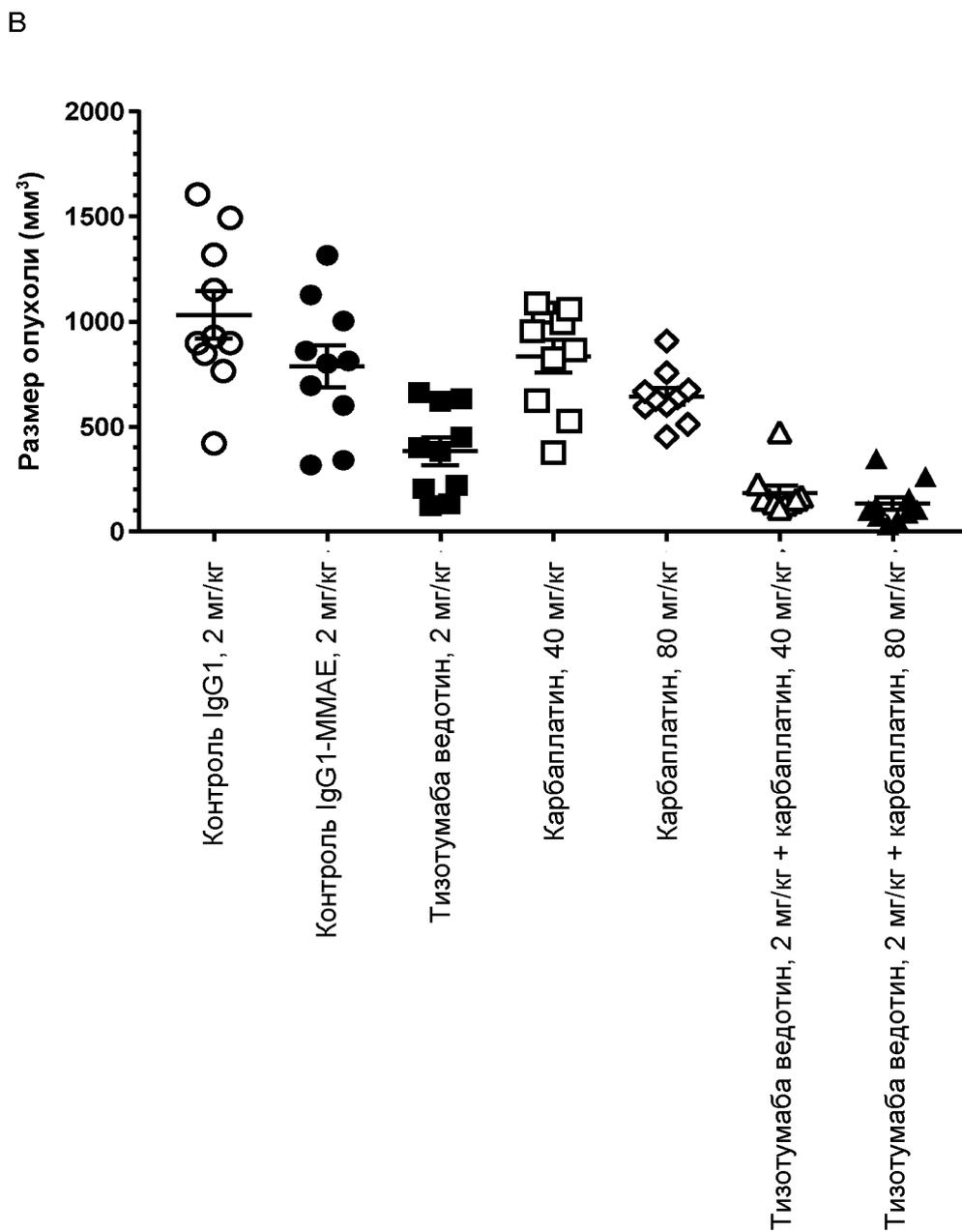
Фиг. 2С



Фиг. 2D

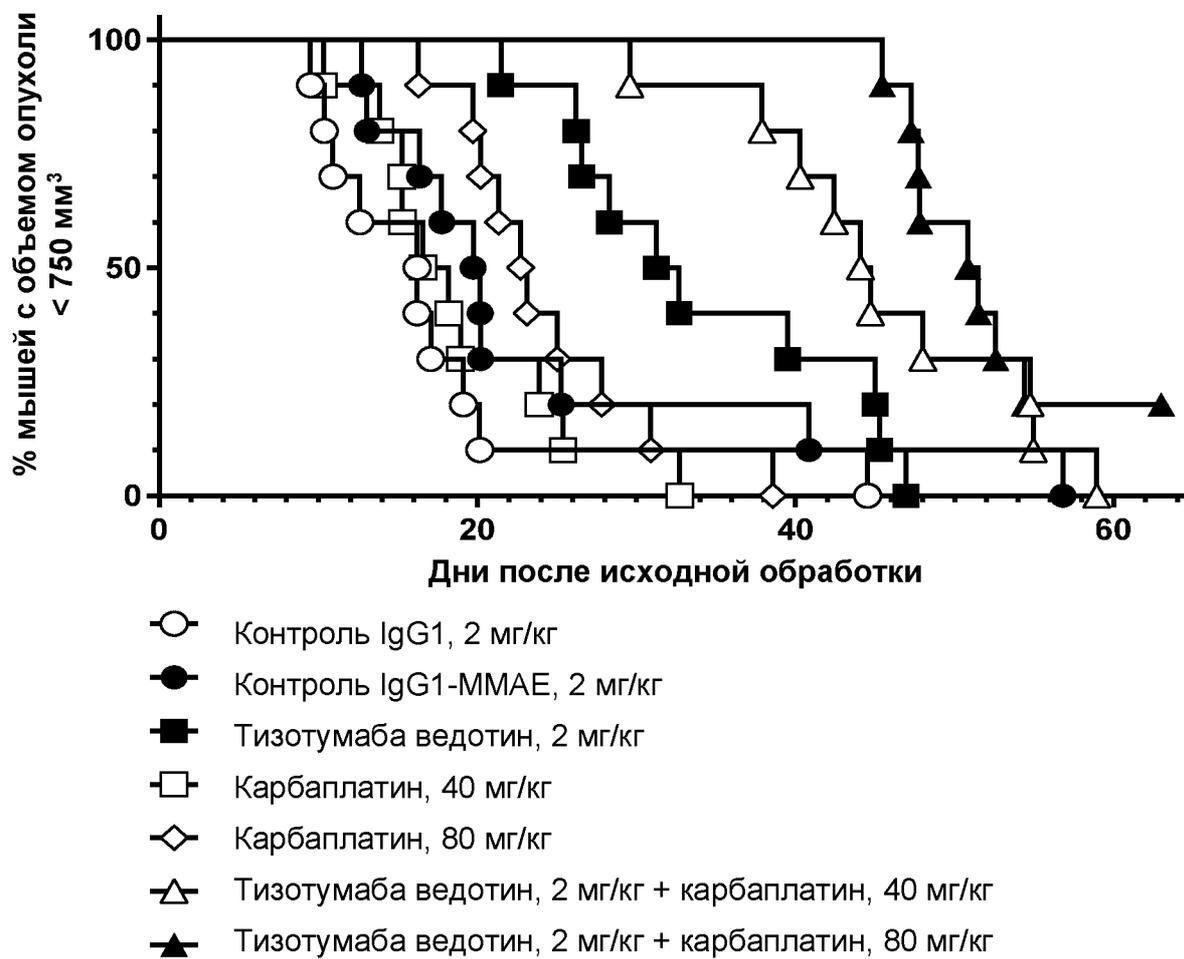


Фиг. 3А

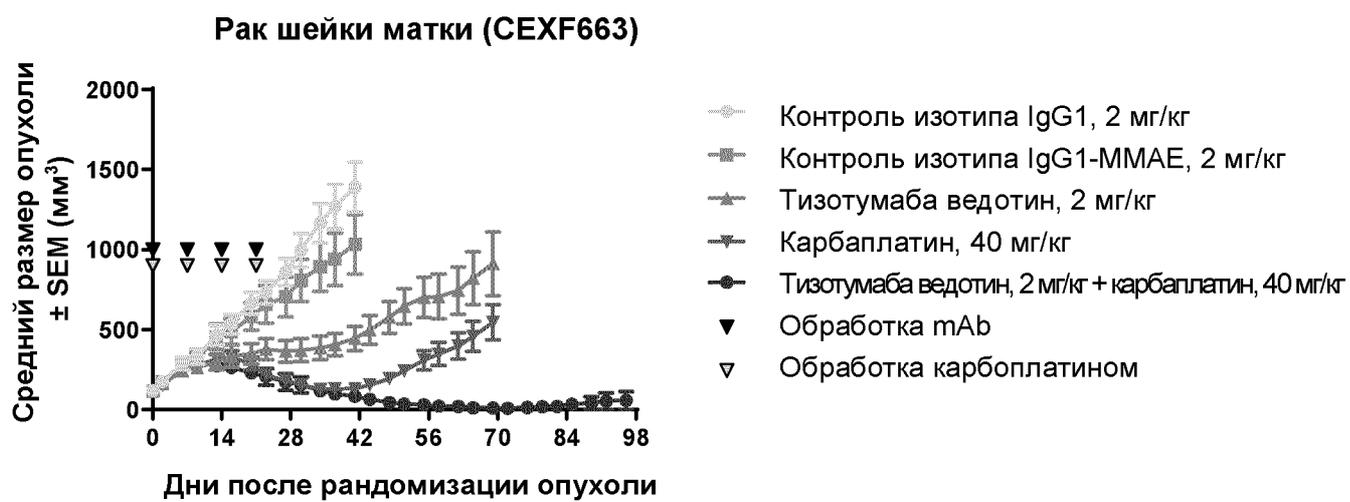


Фиг. 3В

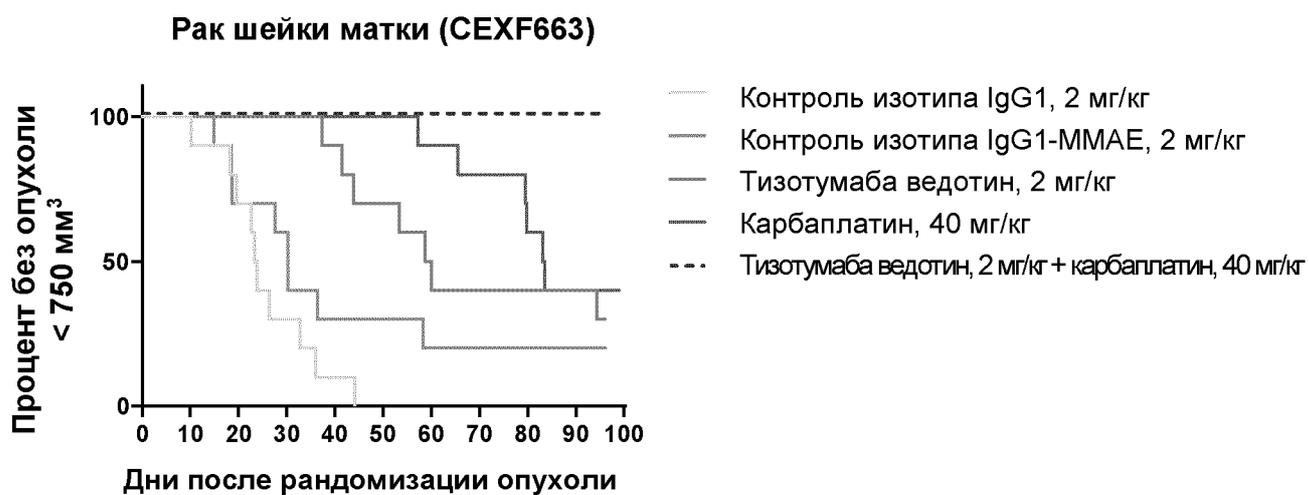
С



Фиг. 3С



Фиг. 4А



Фиг. 4В