

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293023** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.03.17

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. *A61K 47/64* (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ НЕКТИНА-4, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/027,536**

(32) **2020.05.20**

(33) **US**

(86) **PCT/GB2021/051220**

(87) **WO 2021/234391 2021.11.25**

(71) Заявитель:
БИСАЙКЛЕТКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

**Диксон Эми Кэтрин, Лимб Даррен,
Манке Лиза, Ригби Майкл, Уэст
Терренс Аллен, Уитти Дэвид (GB)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к бициклическому конъюгату токсина ВТ8009, или его фармацевтически приемлемым солям, или его фармацевтическим композициям, и их применению. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ВТ8009, гистидин, сахарозу и полисорбат 20. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении прогрессирующей злокачественной солидной опухоли, связанной с экспрессией нектина-4, у пациента, предпочтительно в комбинации с ниволумабом.

A1

202293023

202293023

A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ НЕКТИНА-4 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к конъюгатам бициклического токсина, или их фармацевтически приемлемым солям, или их фармацевтическим композициям. Настоящее изобретение также относится к применению конъюгатов бициклического токсина, или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтических композиций для профилактики или лечения заболевания, расстройства или состояния, характеризующегося сверхэкспрессией нектин-4 в пораженной ткани.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Циклические пептиды способны с высокой аффинностью и специфичностью связываться с белковыми мишенями и, следовательно, являются привлекательным классом молекул для разработки терапевтических средств. Фактически, несколько циклических пептидов уже успешно используются в клинике, например, антибактериальный пептид ванкомицин, иммунодепрессант циклоспорин или противораковый препарат октреотид (Driggers *et al.* (2008), *Nat Rev Drug Discov* 7 (7), 608-24). Хорошие связывающие свойства являются результатом относительно большой поверхности взаимодействия, образованной между пептидом и мишенью, а также пониженной конформационной гибкости циклических структур. Как правило, макроциклы связываются с поверхностями в несколько сотен квадратных ангстрем, как, например, антагонист циклического пептида CXCR4 CVX15 (400 Å²; Wu *et al.* (2007), *Science* 330, 1066-71), циклический пептид с мотивом Arg-Gly-Asp, связывающимся с интегрином αVβ3 (355 Å²) (Xiong *et al.* (2002), *Science* 296 (5565), 151-5) или ингибитор циклического пептида упаин-1, связывающийся с активатором плазминогена урокиназного типа (603 Å²; Zhao *et al.* (2007), *J Struct Biol* 160 (1), 1-10).

[0003] Из-за своей циклической конфигурации пептидные макроциклы менее гибки, чем линейные пептиды, что приводит к меньшей потере энтропии при связывании с мишенями и приводит к более высокой аффинности связывания. Уменьшенная гибкость также приводит к блокировке конформаций, специфичных для мишени, повышая специфичность связывания по сравнению с линейными пептидами. Этот эффект был продемонстрирован мощным и селективным ингибитором матриксной металлопротеиназы

8 (ММР-8), который утратил свою селективность по сравнению с другими ММР, когда его кольцо было раскрыто (Cherney *et al.* (1998), *J Med Chem* 41 (11), 1749-51). Благоприятные свойства связывания, достигаемые за счет макроциклизации, еще более выражены у мультициклических пептидов, имеющих более одного пептидного кольца, как, например, у ванкомицина, низина и актиномицина.

[0004] Различные исследовательские группы ранее связывали полипептиды с цистеиновыми остатками с синтетической молекулярной структурой (Kemp and McNamara (1985), *J. Org. Chem*; Timmerman *et al.* (2005), *ChemBioChem*). Мелое и его коллеги использовали трис(бромметил)бензол и родственные молекулы для быстрой и количественной циклизации множества пептидных петель на синтетических каркасах для структурной имитации поверхности белков (Timmerman *et al.* (2005), *ChemBioChem*). Способы получения лекарственных соединений-кандидатов, в которых указанные соединения получают путем связывания цистеинсодержащих полипептидов с молекулярным каркасом, например, ТАТА (1,1',1''-(1,3,5-триазинан-1,3,5 -триил)трипроп-2-ен-1-он, Heinis *et al.* *Angew Chem, Int Ed.* 2014; 53:1602–1606).

[0005] Комбинаторные подходы на основе фагового дисплея были разработаны для создания и скрининга больших библиотек бициклических пептидов на интересующие мишени (Heinis *et al.* (2009), *Nat Chem Biol* 5 (7), 502-7 и WO 2009/098450). Вкратце, комбинаторные библиотеки линейных пептидов, содержащие три цистеиновых остатка и две области из шести случайных аминокислот (Cys-(Xaa)₆-Cys-(Xaa)₆-Cys), экспонировали на фаге и циклизовали путем ковалентного связывания боковых цепей цистеина с небольшой молекулярный каркас.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Согласно одному аспекту изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20, представляет собой лиофилизированный порошок. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20, представляет собой фармацевтический состав в воде.

[0007] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения запущенных злокачественных новообразований, связанных с экспрессией нектин-4 у пациента, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения прогрессирующих злокачественных новообразований, связанных с экспрессией нектин-4 у пациента, включающему еженедельное внутривенное введение пациенту фармацевтического состава, содержащего ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20 в воде.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления изобретения:

[0008] В другом аспекте изобретение относится к способам применения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для лечения прогрессирующей злокачественной солидной опухоли, связанной с экспрессией нектин-4.

[0009] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения запущенных злокачественных новообразований, связанных с экспрессией нектин-4 у пациента, включающему еженедельное введение пациенту посредством внутривенной инфузии в течение 1 часа фармацевтического состава, содержащего ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и Полисорбат 20 в воде. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20 в воде, дается в виде одного агента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав, содержащий ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20 в воде, вводят в комбинации с ниволумабом. В некоторых вариантах осуществления ниволумаб вводят в дозе 240 мг в течение 30 минут каждые 2 недели. В некоторых вариантах реализации фармацевтический состав, содержащий ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20 в воде, вводимый в комбинации с ниволумабом, вводят путем последовательных инфузий сначала ВТ8009, а затем ниволумаба.

[0010] В некоторых вариантах реализации солидная опухоль на поздней стадии, связанная с экспрессией нектин-4, выбрана из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака яичников, тройного негативного рака молочной железы

(TNBC), рака желудка/верхних отделов желудочно-кишечного тракта (GI), рака поджелудочной железы и уротелиального рака.

[0011] В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой тройной негативный рак молочной железы (TNBC). В некоторых вариантах реализации прогрессирующая солидная опухоль, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой опухоль желудка/верхних отделов желудочно-кишечного тракта (GI). В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой уротелиальный рак.

2. Соединения и определения:

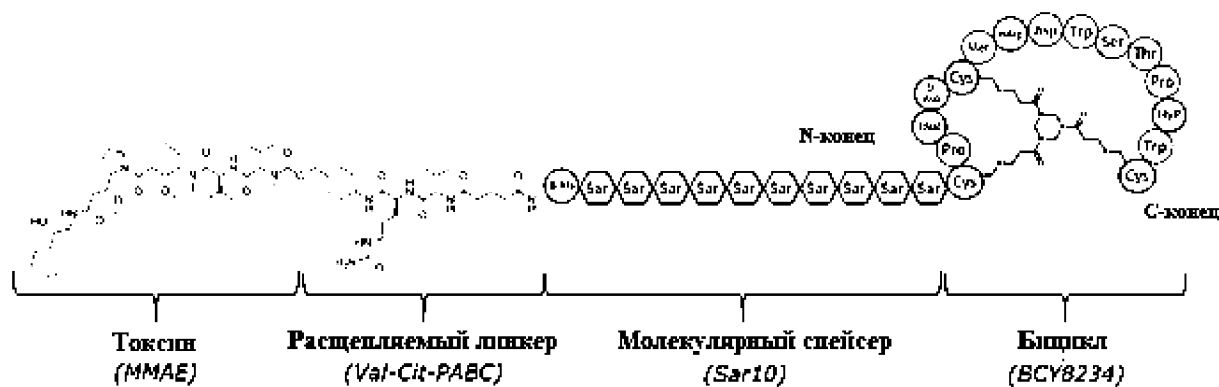
[0012] Используемый здесь термин «BT8009» представляет собой бициклический конъюгат токсина, имеющий структуру, показанную ниже, где молекулярный каркас представляет собой 1,1',1''-(1,3,5-триазинан-1,3,5-триил)трипроп-2-ен-1-он (TATA), а пептидный лиганд содержит аминокислотную последовательность:



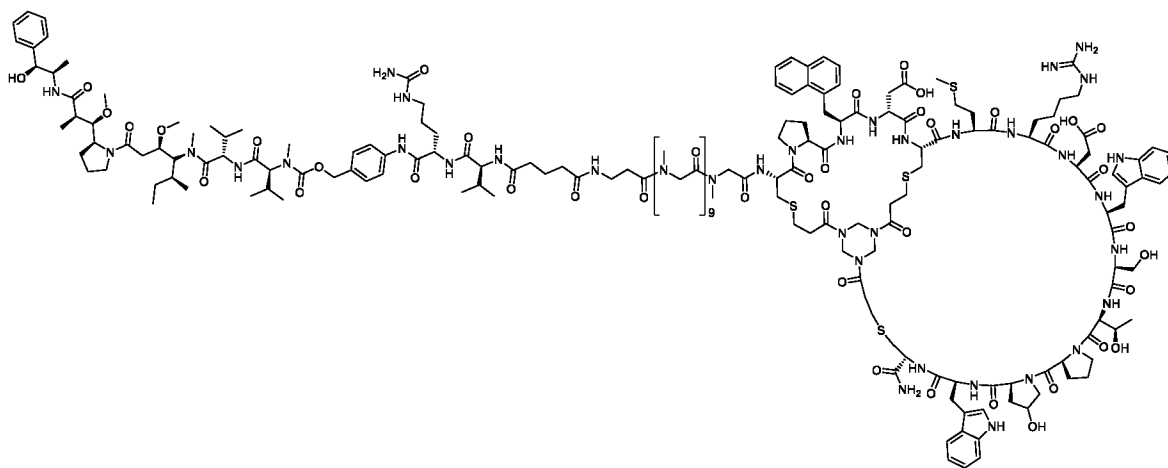
где Sar представляет собой саркозин, 1Nal представляет собой 1-нафтилаланин, HArg представляет собой гомоаргинин, HyP представляет собой гидроксипролин, и C_i, C_{ii} и C_{iii} представляют собой первый, второй и третий остатки цистеина.

[0013] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. , и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S.M.Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ в

качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и т.п.



BT8009



BT8009

[0014] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Следует понимать, что солевые формы входят в объем настоящего изобретения, и ссылки на пептидные лиганды включают солевые формы указанных лигандов.

[0015] Соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью обычных химических методов, таких как методы, описанные в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений с соответствующим основанием или кислотой в воде или в органическом растворителе, или в их смеси.

[0016] Используемый здесь термин «около» должен иметь значение в пределах 10% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «около» относится к значениям в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от заданного значения.

[0017] Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические

(или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, изомеры двойной связи Z и E и конформационные изомеры Z и E. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данных соединений входят в объем изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений изобретения входят в объем изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

3. Фармацевтические композиции

[0018] Согласно одному аспекту изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения содержит около 21,2 мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0019] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения представляет собой твердую фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления твердая фармацевтическая композиция изобретения представляет собой порошки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения представляет собой лиофилизированный порошок. В некоторых вариантах твердая фармацевтическая композиция изобретения представляет собой гранулы.

[0020] Согласно одному аспекту изобретение обеспечивает ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль в виде стерильного лиофилизированного порошка для раствора. В некоторых вариантах осуществления ВТ8009 или его фармацевтически приемлемая соль содержится в 10 мл флаконе из прозрачного стекла типа I с хлорбутиловой пробкой и алюминиевым уплотнением. В некоторых вариантах осуществления каждый флакон содержит 21,2 мг/флакон ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли для

восстановления 5,0 мл воды для инъекций (WFI). В некоторых вариантах осуществления создается раствор ВТ8009 с концентрацией 4 мг/мл (восстановленное лекарственное вещество содержит гистидин, сахарозу и полисорбат 20), и 5,0 мл восстановленного раствора отбирают для получения дозы 20 мг для дальнейшего разбавления 0,9% физиологическим раствором и введения через в/в инфузию.

[0021] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения представляет собой жидкую фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения представляет собой фармацевтический состав в приемлемом носителе или растворителе. В некоторых вариантах осуществления приемлемый носитель или растворитель выбирают из стерильной воды, раствора Рингера, U.S.P. и изотонического раствора натрия хлорида. В некоторых вариантах осуществления приемлемый носитель или растворитель представляет собой стерильную воду. В некоторых вариантах осуществления приемлемый носитель или растворитель представляет собой стерильную среду для инъекций. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения содержит около 2-4 мг/мл ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения содержит около 4 мг/мл ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0022] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель содержит буферный агент. В некоторых вариантах осуществления буферный агент выбран из фосфатов, глицина, сорбиновой кислоты, сорбата калия, неполных глицеридных смесей насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. В некоторых вариантах осуществления буферный агент представляет собой гистидин. В некоторых вариантах реализации буферный агент представляет собой гидроксид натрия. В некоторых вариантах осуществления буферный агент представляет собой соляную кислоту.

[0023] В некоторых вариантах осуществления буферный агент присутствует в количестве, позволяющем довести рН фармацевтической композиции изобретения до около 6-8. В некоторых вариантах осуществления буферный агент представляет собой

гистидин в количестве около 1-3 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемый компонент. В некоторых вариантах осуществления гистидин присутствует в количестве около 1,31 или 2,62 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемого количества. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения содержит гистидин в концентрации около 5,24 мг/мл.

[0024] В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения имеет рН около 6-8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения имеет рН около 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6., 7,7, 7,8, 7,9 или 8,0. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция изобретения имеет рН около 6,5 или 7,0.

[0025] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель содержит стабилизатор или криопротектор. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой диметилсульфоксид (ДМСО). В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой этиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой глицерин. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой 2-метил-2,4-пентандиол (MPD). В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой трегалозу. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой формамид. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой пролин. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой глицерин-3-фосфат. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой сорбит. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой диэтилгликоль. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор представляет собой сахарозу.

[0026] В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор (например, сахароза) присутствует в количестве около 10-35 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемого количества. В некоторых вариантах осуществления стабилизатор или криопротектор (например, сахароза) присутствует в количестве около 15 или 30 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемого количества. В некоторых

вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит стабилизатор или криопротектор (например, сахарозу) в концентрации около 60 мг/мл.

[0027] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат (например, полисорбат-20, полисорбат-40, полисорбат-60, полисорбат-65, полисорбат-80, полисорбат-85 или их комбинацию). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество выбрано из полоксамеров (например, полоксамера 188); Triton™; додецилсульфата натрия (SDS); лаурилсульфата натрия; октилгликозида натрия; лаурил-сульфобетаина, миристил-сульфобетаина, линолеил-сульфобетаина, стеарил-сульфобетаина, лаурил-саркозина, миристил-саркозина, линолеил-саркозина, стеарил-саркозина, линолеил-бетаина, миристил-бетаина, цетил-бетаина, лауроамидопропил-бетаина, кокамидопропил-бетаина, линолеамидопропил-бетаина, миристамидопропил-бетаина, пальмидопропил-бетаина, изостеарамидопропил-бетаина (например, лауроамидопропила), миристарнидопропила-, пальмидопропила- или изостеарамидопропил-диметиламина; метилкокоила натрия- или динатрийметилофилтаурата натрия; и серии Monaquat™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.), полиэтиленгликоля, полипропилгликоля и сополимеров этилена и пропиленгликоля (например, pluronics, PF68). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20.

[0028] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) находится в количестве около 0,01-0,15 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемого количества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) присутствует в количестве около 0,025, 0,05 или 0,1 мг на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемого количества. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20) в концентрации около 0,1 или 0,2 мг/мл.

[0029] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель содержит агент, регулирующий изотоничность. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий изотоничность, представляет собой хлорид натрия, декстрозу, хлорид кальция или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий изотоничность, представляет собой декстрозу. В

некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий изотоничность, представляет собой хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления агент, регулирующий изотоничность, представляет собой комбинацию хлорида натрия и декстрозы.

[0030] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция изобретения содержит:

ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль;
около 1,31-2,62 мг гистидина на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой;
около 15-30 мг сахарозы на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой; и
около 0,05-0,1 мг полисорбата 20 на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой.

[0031] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает твердую фармацевтическую композицию, представляющую собой лиофилизированный порошок, содержащую:

около 21,2 мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли;
около 27,8 мг гистидина;
около 318 мг сахарозы; и
около 1,06 мг полисорбата 20.

[0032] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию, содержащую:

около 2-4 мг/мл ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли;
около 5,24 мг/мл гистидина;
около 60 мг/мл сахарозы; и
около 0,2 мг/мл полисорбата 20.

[0033] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию, приготовленную путем растворения твердой фармацевтической композиции изобретения в воде. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию, приготовленную путем растворения твердой фармацевтической композиции изобретения в среде для инъекций (например, 0,9% масс./об. физиологического раствора или 5% декстрозы). В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию, приготовленную путем восстановления твердой

фармацевтической композиции изобретения в воде с последующим разбавлением 0,9% соевым раствором (масс./об.). В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию разводят в пакете для внутривенного введения с 0,9% масс./об. соевым раствором для внутривенного введения.

[0034] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к твердой фармацевтической композиции, содержащей ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу и полисорбат 20. В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает жидкую фармацевтическую композицию, содержащую ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль, гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и воду. В некоторых вариантах осуществления компоненты фармацевтических композиций находятся в количестве, концентрации и соотношении, как описано выше.

4. Применение фармацевтических композиций

[0035] В одном аспекте изобретение относится к способу или применению для лечения прогрессирующей злокачественной солидной опухоли, связанной с экспрессией нектин-4, у пациента, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации солидная злокачественная опухоль на поздних стадиях, связанная с экспрессией нектин-4, выбрана из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака яичников, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), рака желудка/верхних отделов желудочно-кишечного тракта (GI), рака поджелудочной железы и мочевого пузыря. В некоторых вариантах реализации прогрессирующая солидная опухоль, связанная с экспрессией нектин-4, представляет собой подтип аденокарциномы NSCLC (адено-NSCLC).

[0036] В некоторых вариантах осуществления способ изобретения включает введение пациенту внутривенно фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят внутривенной инъекцией. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят внутривенной инфузией. В некоторых вариантах осуществления внутривенное вливание фармацевтической композиции изобретения длится около 5-30 минут. В некоторых вариантах осуществления внутривенное вливание фармацевтической композиции изобретения длится около 30-90 минут. В некоторых вариантах осуществления внутривенное вливание фармацевтической

композиции изобретения длится около 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 или 90 минут. В некоторых вариантах осуществления внутривенное вливание фармацевтической композиции изобретения длится около 60 минут. В некоторых вариантах осуществления внутривенное вливание фармацевтической композиции изобретения длится около 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 часа.

[0037] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту еженедельно. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту один раз каждые две недели.

[0038] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 1-27 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 2-20 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 2-20 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 2,2, 4,4, 7,3, 11, 14,6 или 19,4 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 13,0 или 17,0 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 1,5-3,5, 3,5-5,5, 6,5-8,5, 10-12, 13,5-15,5 или 18,5-20,5 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 1-10 или 10-20 мг/м². В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят в дозе около 21, 22, 23, 24, 25, 26 или 27 мг/м².

[0039] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту в возрасте по меньшей мере 18 лет.

[0040] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту, имеющему балл функционального статуса Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0 или 1. Показатели состояния работоспособности по шкале ECOG, равные 0 и 1, описаны в примере 1.

[0041] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту с измеримым заболеванием в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1.

[0042] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту с приемлемой функцией органа. В некоторых вариантах осуществления пациент с приемлемой функцией органа имеет лабораторные данные, выбранные из следующих:

Почечная функция: клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин по уравнению Кокрофта-Голта или по данным 24-часового сбора мочи;

Общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы);

Альбумин сыворотки $\geq 2,5$ г/дл;

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 5 \times \text{ULN}$ при наличии метастазов в печени;

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 5 \times \text{ULN}$ при наличии метастазов в печени; и

Международное нормальное отношение (INR) $< 1,3$ или \leq установленной ULN (антикоагулянты запрещены).

[0043] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту с приемлемой гематологической функцией. В некоторых вариантах осуществления пациент с приемлемой гематологической функцией имеет лабораторные данные, выбранные из следующих:

Гемоглобин ≥ 9 г/дл;

Абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 клеток/мм³; и

Количество тромбоцитов $\geq 75\ 000$ клеток/мм³.

[0044] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят пациентке, которая является женщиной детородного возраста (WOCBP) с отрицательным результатом теста на беременность (отрицательный тест сыворотки при скрининге и отрицательный тест мочи или сыворотки в течение 3 дней до первой дозы фармацевтической композиции изобретения)

[0045] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту, ожидаемая продолжительность жизни которого составляет ≥ 12 недель после начала лечения ВТ8009 в соответствии с заключением исследователя.

[0046] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят пациенту с запущенной, гистологически подтвержденной злокачественной солидной опухолью следующим образом: а) уротелиальная (переходно-клеточная) карцинома, не подвергавшаяся терапии, направленной на Нектин-4; или б)

наличие опухолевой ткани (свежая биопсия или архивный образец возрастом менее 12 месяцев без вмешательства противораковой терапии) с положительным результатом на экспрессию Нектина-4; или с) солидные опухоли, которые, как известно, исторически связаны с Нектином-4, следующие: поджелудочная железа, TNBC, NSCLC, желудочные, пищеводные или яичниковые.

[0047] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят пациенту с заболеванием, которое рецидивировало после предшествующей терапии или было устойчивым к ней, включая подходящие таргетные терапии, например, терапию EGFR или ALK для пациентов с NSCLC с соответствующим онкогенным драйвером, и являются кандидатами на участие в исследовании Фазы I из-за отсутствия утвержденных или стандартных вариантов лечения.

[0048] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят пациенту с рецидивирующим метастатическим заболеванием солидной опухоли, подтвержденным экспрессией Нектина-4 по данным свежей биопсии или архивной ткани (возрастом менее 12 месяцев и без промежуточной противораковой терапии) и должны быть исчерпаны все стандартные варианты лечения, включая соответствующую таргетную терапию, например терапию EGFR или ALK для пациентов с NSCLC с соответствующим онкогенным драйвером, должны быть неэффективны по крайней мере одна предыдущая линия терапии с признаками рентгенологического прогрессирования на самой последней линии терапии.

[0049] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят пациенту, ранее не получавшему терапии, направленной на Нектин-4.

[0050] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят пациенту с запущенным заболеванием солидной опухолью, у которого были исчерпаны все соответствующие стандарты лечения, как указано ниже: 1) пациент с GFR (по CG или по моче за 24 часа) 40-50 мл/мин (или эквивалентные единицы) должен быть зачислен и оценен первым (см. раздел SRC), а затем; 2) больной с GFR 30-40 мл/мин (или эквивалентных единиц).

[0051] В некоторых вариантах осуществления пациент не проходил курс химиотерапии в течение 14 дней до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения. В некоторых вариантах осуществления пациент не проходил противораковое лечение в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче, до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения. В некоторых вариантах

реализации изобретения у пациента ранее отмечались токсические реакции, которые снизились до 1 степени согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0 (за исключением алопеции, которая не должна быть выше 2 степени).

[0052] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал экспериментального лечения в течение 4 недель после первой дозы фармацевтической композиции изобретения.

[0053] В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не проходил таргетную терапию Нектином-4.

[0054] В некоторых вариантах осуществления пациент не проходит текущее лечение сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 или сильными ингибиторами P-gp, в том числе на основе трав или пищевых продуктов.

[0055] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет какой-либо чувствительности ни к одному из ингредиентов фармацевтической композиции изобретения или к монометилауристатину Е (ММАЕ).

[0056] В некоторых вариантах реализации изобретения вес пациента не превышает 100 кг (222,2 фунта) или BSA не превышает 2,21 м² (что соответствует человеческому эквиваленту 100 кг при росте 175 см).

[0057] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет значительного медицинского состояния, включая, но не ограничиваясь этим, заболевания глаз (состояния, связанные с мониторингом сухости глаз, помутнения роговицы или кератита или которые могут мешать им); кожные заболевания (состояния, связанные или могущие затруднить мониторинг сыпи, включая, помимо прочего, аутоиммунные состояния, такие как экзема или псориаз), опасные для жизни заболевания, активная неконтролируемая инфекция или дисфункция системы органов (например, асцит, коагулопатия, энцефалопатия) или другие причины, которые могут поставить под угрозу безопасность пациента или помешать или поставить под угрозу достоверность результатов исследования, включая рассмотрение желудочно-кишечных, кожных и легочных сопутствующих заболеваний, а также обзор скрининговой СТ органов грудной клетки, чтобы убедиться в отсутствии клинически значимых сопутствующих заболеваний.

[0058] В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента имеется предшествовавшая эндокринопатия щитовидной железы ≤ 2 степени, при условии надлежащего контроля с помощью тиреоидного гормона и стабильной терапии в течение по меньшей мере 2 месяцев.

[0059] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует клинически значимое повышение уровня тропонина.

[0060] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет неконтролируемого диабета, определяемого как уровень гемоглобина A1C (HbA1c) $\geq 8\%$.

[0061] В некоторых вариантах осуществления пациенту не было проведено серьезное хирургическое вмешательство (за исключением установки сосудистого доступа) в течение 4 недель после введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения, и он достаточно выздоровел до начала исследуемой терапии.

[0062] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал живую вакцину в течение 30 дней после начала исследуемого лечения.

[0063] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет неконтролируемых симптоматических метастазов в головной мозг (должен иметь стабильный неврологический статус после местной терапии в течение как минимум 4 недель без применения стероидов или при стабильной или снижающейся дозе менее или равной 10 мг преднизона или эквивалентны на момент начала исследуемого лечения и не должны иметь неврологической дисфункции, которая могла бы затруднить оценку неврологических и других АЕс).

[0064] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует неконтролируемая гипертензия (систолическое артериальное давление [АД], систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.) до введения первой дозы ВТ8009 (должен быть стабильный контроль в течение как минимум 2 месяца).

[0065] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет в анамнезе или текущих признаков какого-либо состояния, терапии или лабораторных отклонений, которые могут исказить результаты исследования, помешать участию пациента или не в интересах пациента участвовать во мнении Исследователя.

[0066] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет в анамнезе цереброваскулярного события (инсульта или транзиторной ишемической атаки), нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности или симптомов класса III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, зарегистрированные в течение 6 месяцев до первой дозы ВТ8009, или: а. средний скорректированный интервал QT в покое (QTcF) > 470 мс, б. любые факторы, повышающие риск удлинения интервала QTc или риск аритмических событий, такие как сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или необъяснимая внезапная

смерть в возрасте до 40 лет, или любые сопутствующие лекарственные средства, которые, как известно, удлиняют интервал QT, или с. любые клинически важные аномалии (по оценке исследователя) ритма, проводимости или морфологии электрокардиограмм (ЭКГ) в покое, например, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокада сердца третьей степени.

[0067] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует средний скорректированный интервал QT в покое (QTcF) >470 мс в течение 6 месяцев до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения.

[0068] В некоторых вариантах осуществления у пациента в течение 6 месяцев до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения отсутствуют какие-либо факторы, повышающие риск удлинения интервала QTc или риск аритмических явлений, таких как сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или необъяснимой внезапной смерти в возрасте до 40 лет, или любое сопутствующее лечение, известное как удлинение интервала QT.

[0069] В некоторых вариантах осуществления у пациента в течение 6 месяцев до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения отсутствуют какие-либо клинически значимые нарушения ритма, проводимости или морфологии электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, например, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокада сердца третьей степени.

[0070] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) или синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

[0071] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет положительного поверхностного антигена гепатита В и/или ядерного антитела против гепатита В.

[0072] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет отрицательный результат анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) и получает соответствующую противовирусную терапию.

[0073] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет активную инфекцию гепатита С с положительной вирусной нагрузкой, если антитела к вирусу гепатита С (HCV) положительны.

[0074] В некоторых вариантах осуществления пациент проходил лечение от инфекции гепатита С и имеет устойчивый вирусологический ответ в течение ≥ 12 недель.

[0075] В некоторых вариантах осуществления у пациента не возникает другого злокачественного новообразования в течение 3 лет до введения первой дозы

фармацевтической композиции изобретения. В некоторых вариантах осуществления у пациента нет какого-либо остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного новообразования (за исключением адекватно пролеченной с лечебной целью базальноклеточной карциномы, плоскоклеточного рака кожи, цервикальной интраэпителиальной неоплазии/цервикальной карциномы *in situ* или меланомы *in situ* или протоковой карциномы *in situ* молочной железы).

[0076] В некоторых вариантах осуществления пациент не получает системного внутривенного противомикробного лечения или лихорадки в течение последних 14 дней до введения первой дозы фармацевтической композиции изобретения.

[0077] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет подозрения на актуальный и недавний системный вирусный синдром или потребность в карантине/изоляции, которая, по мнению исследователя, не решена.

[0078] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет психологических, семейных, социологических или географических условий, которые не позволяют соблюдать протокол и/или последующие процедуры.

[0079] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к комбинированному применению фармацевтической композиции изобретения и Ниволумаба для лечения прогрессирующей злокачественной солидной опухоли, связанной с экспрессией Нектина-4. Ниволумаб можно вводить, как описано на этикетке, которую можно найти по адресу <https://www.opdivohcp.com/dosing/dosing-schedules>, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления Ниволумаб вводят по 240 мг каждые 2 недели. В некоторых вариантах осуществления Ниволумаб вводят по 480 мг каждые 4 недели. В некоторых вариантах осуществления Ниволумаб вводят в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

[0080] В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента ранее не было известно о непереносимости ингибитора ключевой точки иммунного ответа. В некоторых вариантах комбинированного применения неизвестна гиперчувствительность пациента к терапии ингибитором контрольной точки. В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента ранее не было трансплантации органов. В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента ранее не диагностировали клинически значимый иммунодефицит. В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента нет активной системной инфекции, требующей лечения. В некоторых вариантах комбинированного применения пациент не принимает более 10 мг в день эквивалента

преднизолона или другого сильного иммунодепрессанта. В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента в анамнезе нет аутоиммунных заболеваний, за исключением алопеции или витилиго. В некоторых вариантах комбинированного применения у пациента нет в анамнезе интерстициального заболевания легких.

ПРИМЕР

[0081] Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Все аминокислоты, если не указано иное, использовали в L-конфигурациях.

[0082] СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аббревиатура или специальный термин Пояснение

ADA	Антитела к лекарственным препаратам
Конъюгат	ADC антитело-лекарственное средство
AE	Неблагоприятное событие
ALP	Щелочная фосфатаза
ALT	Аланинаминотрансфераза
ANC	Абсолютное количество нейтрофилов
AR	Неблагоприятные реакции
AST	Аспартатаминотрансфераза
BLRM	Байесовская модель логистической регрессии
BP	Кровяное давление
BSA	Площадь поверхности тела
BTC	Бициклический конъюгат токсина
CFR	Свод федеральных правил
CHMP	Комитет по лекарственным средствам для человека
CI	Доверительный интервал
C_{max}	Максимальная концентрация препарата в плазме
CR	Полный ответ
CRM	Метод постоянной переоценки
CT	Компьютерная томография
ctDNA	Циркулирующая опухолевая ДНК
Инновации в области разработки	Sarah Cannon в области развития

DLT	Дозолимитирующая токсичность
DOR	Продолжительность ответа
DRF	Определение диапазона доз
ECG	Электрокардиограмма
ECOG	Восточная кооперативная онкологическая группа
eCRF	Электронная форма отчета о болезни
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
EMA	Европейское агентство по лекарственным средствам
EOI	Конец инфузии
EOT	Конец лечения
EWOC	Эскалация с контролем передозировки
FAS	Полный набор для анализа
Fc	Фрагмент кристаллизующийся (область)
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США
FFPE	формалино-фиксированные парафиновые встроенные
FIH	Сначала у человека
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
GCP	Надлежащая клиническая практика
GI	Желудочно-кишечный
GLP	Надлежащая лабораторная практика
HED	Эквивалентная доза для человека
HIPAA	Медицинское страхование Портативность и Акт об ответственности
HNSTD	Самая высокая не сильно токсическая доза
HR	Частота сердцебиения
HTN	Гипертония
IB	Брошюра исследователя
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IND	Исследовательский новый препарат
INR	Международное нормализованное отношение
irAE	Нежелательные явления, связанные с иммунитетом

IRB	Институциональный наблюдательный совет
ISF	Файл исследования следователя
IV	внутривенно
LDH	Лактатдегидрогеназа
MAD	Максимальная вводимая доза
MMAE	Монометилауристатин Е
MRI	Магнитно-резонансная томография
MTD	Максимально переносимая доза
NCI CTCAE	Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака
NE	Не подлежит оценке
NHP	Нечеловеческий примат
NSCLC	Немелкоклеточный рак легкого
OR	Объективный ответ
ORR	Скорость объективного ответа
OS	Общая выживаемость
PD	Прогрессирующее заболевание
PD-1	Белок запрограммированной гибели клеток 1
PD-L1	Лиганд запрограммированной смерти 1
PDx	Фармакодинамический
PE	Физикальное обследование
PET	Позитронно-эмиссионная томография
PFS	Выживаемость без прогрессирования
PHI	Защищенная информация о здоровье
PK	Фармакокинетика
PR	Частичный ответ
PT	Протромбиновое время
PTT	Частичное тромбопластиновое время
QT	Интервал ECG, измеряемый от начала комплекса QRS комплекс до конца волны T
QTc сокращений	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений
REC	Комитет по этике исследований

RECIST	Критерии оценки ответа при солидных опухолях
RP2D	Рекомендуемая доза фазы II
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SAR	Предполагаемая побочная реакция
SAS	Набор для анализа безопасности
SD	Стабильное заболевание
SOA	График оценок
SRC	Комитет по проверке безопасности
SUSAR	Подозрение на неожиданную серьезную побочную реакцию
TEAE	Нежелательное явление, возникающее при лечении
TNBC	Тройной негативный рак молочной железы
UAE	Неожиданное нежелательное явление
ULN	Верхний предел нормы
USPI	Вкладыш в пакет США
WOCBP	Женщины детородного возраста

Пример 1. Фаза I/II исследования безопасности, фармакокинетики и предварительной клинической активности ВТ8009 у пациентов с запущенными злокачественными новообразованиями, связанными с экспрессией Нектина-4

[0083] Количество пациентов: В это исследование планируется включить до 146 пациентов; 34 в Части А-20 в Части А-2, 40 в каждой из двух когорт Части В и 12 в когорте Части С.

[0084] Цели: Основные цели

[0085] Основные цели

[0086] Количество пациентов: В это исследование планируется включить до 146 пациентов; 34 в Части А-20 в Части А-2, 40 в каждой из двух когорт Части В и 12 в когорте Части С.

[0087] Цели: Основные цели

[0088] Основные цели

Основными целями эскалации и почечной когорты (части А-1, А-2, часть С) являются:

- Оценить безопасность и переносимость ВТ8009 у пациентов с прогрессирующими злокачественными опухолями, связанными с экспрессией Нектина-4, в качестве монотерапии (часть А-1) или в комбинации с ниволумабом (часть А-2), или у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях, имеющими почечную недостаточность (Часть С).

- Определить максимально переносимую дозу (MTD) ВТ8009, если она наблюдается, и определить рекомендуемую дозу Фазы II (RP2D) в качестве монотерапии и в комбинации с ниволумабом (части А-1 и А-2).

Основная цель когорты расширения (части В-1 и В-2):

- Оценить клиническую активность ВТ8009 у пациентов с признаками солидных опухолей, связанными с экспрессией Нектина-4, в качестве монотерапии (часть В-1) и в комбинации с ниволумабом (часть В-2) с использованием RECIST 1.1.

[0089] Второстепенные цели

Второстепенными целями эскалации (части А-1 и А-2) и почечных когорт (часть С) являются:

- Для оценки предварительных сигналов противоопухолевой активности, достигнутой при введении ВТ8009, у пациентов с прогрессирующими злокачественными опухолями, связанными с Нектином-4, в качестве монотерапии (части А-1) и в комбинации с ниволумабом (Части А-2) или у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями на поздней стадии, имеющими почечную недостаточность (Часть С).

Определить фармакокинетические (ФК) параметры ВТ8009 у пациентов с прогрессирующими злокачественными опухолями, связанными с Нектином-4 в качестве монотерапии (Части А-1) и в комбинации с ниволумабом (Части А-2), или у пациентов с прогрессирующими злокачественными опухолями, имеющими почечную недостаточность (часть С).

- Для определения частоты развития антилекарственных антител (ADA)

Второстепенными целями групп расширения (части В-1 и В-2) являются:

- Оценить безопасность и переносимость ВТ8009 у пациентов с солидными опухолями, связанными с показаниями к применению Нектина-4 в качестве монотерапии (часть В-1) и в комбинации с ниволумабом (часть В-2).

- Для определения фармакокинетических (ПК) параметров ВТ8009

- Для определения частоты развития антилекарственных антител (ADA)

[0090] Дизайн исследования

Это исследование фазы I/II, первое открытое исследование повышения дозы ВТ8009 на людях, вводимого в качестве монотерапии (части А-1, В-1 и С) и в комбинации с ниволумабом (части А-2 и В-2). Это исследование состоит из трех частей: Часть А, повышение дозы, Часть В, увеличение дозы и Часть С, почечная недостаточность. Схема исследования с репрезентативной схемой потенциала представлена на **Фиг. 3**.

[0091] Исследуемые препараты, дозы и способы введения:

• ВТ8009, в возрастающих дозах в когортах повышения дозы (А-1 и А-2) и в RP2D в когортах расширения (В-1 и В-2) и почечной когорте (С), вводили внутривенно в виде инфузии в течение 1 часа.

• Ниволумаб вводят по 240 мг в течение 30 минут каждые 2 недели для комбинированной терапии в частях А-2 и В-2.

[0092] Критерии включения – все пациенты:

Для включения в исследование пациенты должны соответствовать следующим критериям:

1. Письменное информированное согласие в соответствии с местными правилами, подписанное и датированное пациентом или законным опекуном до выполнения каких-либо процедур исследования, отбора проб или анализов.

Если пациент отказывается от участия в каком-либо добровольном компоненте исследования (например, биопсии опухоли), для пациента не будет штрафа или потери выгоды, и он/она не будет исключен из других аспектов исследования.

2. Возраст не моложе 18 лет на момент подписания формы информированного согласия

3. Восточная кооперативная онкологическая группа (ECOG) Оценка состояния работоспособности 0 или 1 (см. Приложение А)

Пациенты должны иметь измеримое заболевание в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1 (см. Приложение В).

5. Приемлемая функция органа, о чем свидетельствуют следующие лабораторные данные:

a. Функция почек: клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин по уравнению Кокрофта-Голта или эквивалентному.

b. Общий билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы)

- c. Сывороточный альбумин $\geq 2,5$ г/дл
 - d. Аспартатаминотрансфераза (ACT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 5 \times \text{ULN}$ при наличии метастазов в печени
 - e. Аланинаминотрансфераза (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 5 \times \text{ULN}$ при наличии метастазов в печени
 - f. Международное нормальное отношение (INR) $< 1,3$ или \leq установленной ULN
6. Приемлемая гематологическая функция (запрещается переливание эритроцитов или тромбоцитов или факторов роста в течение 2 недель после первой дозы ВТ8009):
- a. Гемоглобин ≥ 9 г/дл
 - b. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥ 1500 клеток/мм³
 - c. Количество тромбоцитов $\geq 75\ 000$ клеток/мм³
7. Отрицательный тест на беременность для женщин детородного возраста (WOCBP) (отрицательный тест сыворотки при скрининге и отрицательный тест мочи или сыворотки в течение 3 дней до первой дозы ВТ8009. Определение не-WOCBP приведено в Приложении С. Пациенты мужского пола с партнершами детородного возраста и пациентки женского пола детородного возраста должны соблюдать высокоэффективную контрацепцию (разрешены оральные и гормональные контрацептивы), по крайней мере, столь же консервативную, как Группа содействия клиническим испытаниям (CTFG) рекомендации по частоте неудач менее 1% (https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_Contraception.pdf), (Приложение С) во время их участия в исследовании и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата. Пациенты мужского пола также должны воздерживаться от донорства спермы во время их участия в исследовании в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата, а женщины не должны кормить грудью в течение этого времени или быть донорами яйцеклеток.
8. Наличие архивных образцов опухоли в течение 12 месяцев до даты введения первой дозы ВТ8009 или готовность предоставить свежую биопсию опухоли во время скрининга.
9. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель после начала лечения ВТ8009 в соответствии с заключением исследователя.
10. Должен быть готов и способен соблюдать протокол и процедуры исследования.
- Дополнительные критерии включения — только часть А

11. Пациенты с прогрессирующими гистологически подтвержденными злокачественными солидными опухолями:

- a) уротелиальная (переходно-клеточная) карцинома, не подвергавшаяся терапии, направленной Нектин-4; или же
- b) наличие опухолевой ткани (свежая биопсия или архивный образец возрастом менее 12 месяцев без вмешательства противораковой терапии) с положительным результатом на экспрессию Нектина-4; или
- c) солидные опухоли, которые, как известно, исторически связаны с Нектином-4, следующие: поджелудочная железа, TNBC, NSCLC, желудочные, пищеводные или яичниковые.

Исключения: в ускоренные когорты из одного субъекта могут включаться пациенты с солидными опухолями на поздних стадиях, не ограниченными приведенными выше определениями, если SRC не считает иначе. Все пациенты должны иметь заболевание, которое рецидивировало или было рефрактерным к предыдущей терапии, включая соответствующую таргетную терапию, например, терапию EGFR или ALK для пациентов с NSCLC с соответствующим онкогенным драйвером, и являются кандидатами на участие в исследовании фазы I из-за отсутствия утвержденных или стандартных вариантов лечения. Спонсор может потребовать a), b) или c) в любое время во время регистрации. Спонсор и/или SRC могут принять решение о необходимости регистрации определенных типов (под)опухолей в любой момент в ходе эскалации, если будет сочтено необходимым обогатить оценку биомаркеров, безопасности, противоопухолевой активности или фармакокинетики.

[0093] Дополнительные критерии включения – части В-1 и В-2 Корзина Нектина-4, монотерапия и комбинированные когорты

12. Пациенты с рецидивирующим метастатическим заболеванием солидной опухоли, подтвержденным экспрессией нектина-4 в свежей биопсии или архивной ткани (возраст менее 12 месяцев и без промежуточной противоопухолевой терапии), имеют право на участие и должны исчерпать все стандартные варианты лечения, включая соответствующие таргетные терапии, например, терапия EGFR или ALK для пациентов с NSCLC с соответствующим онкогенным драйвером должна быть неэффективной по крайней мере в одной предшествующей линии терапии с признаками рентгенологического прогрессирования на самой последней линии терапии. **Пациенты должны быть**

наивными в терапии, направленной на Нектин-4. Спонсор может принять решение не допускать пациентов с уротелием (переходной клеткой). Если было продемонстрировано, что опухоль пациента содержит соматическую или драйверную мутацию, поддающуюся терапевтическому воздействию, терапию следует проводить соответствующей одобренной на местном уровне терапией, а затем терапию следует проводить в соответствии с местными стандартами лечения. Если применима терапия платиной, то должна быть назначена одобренная FDA или соответствующая местная терапия на основе местных стандартных руководств. При предшествующей иммунотерапии последняя доза должна быть принята как минимум за 28 дней до первой дозы ВТ8009. Спонсор и/или SRC могут принять решение о необходимости регистрации определенных (под)типов опухолей, соответствующих приведенному выше определению, в любой момент расширения, если будет сочтено необходимым обогатить популяцию противоопухолевой активностью.

13. По крайней мере, у 6 пациентов в когорте должно быть по крайней мере 1 опухолевое поражение, поддающееся биопсии, и они должны быть готовы пройти биопсию до первой дозы ВТ8009 и после любой дозы в цикле 1.

Дополнительные критерии включения — когорта пациентов с почечной недостаточностью, часть С

14. Пациенты с солидной опухолью на поздних стадиях, исчерпавшие все соответствующие стандарты лечения, имеют следующие права: 1) 6 пациентов с GFR (по CG или по суточной моче) 40-50 мл/мин (или эквивалентные единицы) должны быть зачислены и оценены в первую очередь (см. раздел SRC), а затем; 2) 6 больных со GFR 30-40 мл/мин (или эквивалентных единиц). Спонсор может указать тип (под) опухоли или выбранный Нектин-4.

[0094] Критерии исключения – все пациенты:

Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, будут исключены из участия в исследовании:

1. Химиотерапевтическое лечение в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата, другие противораковые препараты, лечение в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче. Предшествующая токсичность должна быть разрешена до 1-й степени в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0 (за исключением алопеции, которая должна быть не выше 2-й степени).

2. Экспериментальное лечение в течение 4 недель после первой дозы ВТ8009.

3. Предшествующее лечение таргетной терапией Нектин-4
4. Текущее лечение сильными ингибиторами или сильными индукторами СУР3А4 или сильными ингибиторами P-gp, в том числе на основе трав или пищевых продуктов (Приложение F).
5. Известная чувствительность к любому из ингредиентов исследуемого продукта или монометилауристатину E (ММАЕ).
6. Вес >100 кг (222,2 фунта) или BSA >2,21 м² (эквивалент 100 кг для человека при росте 175 см).
7. Серьезное заболевание, включая, но не ограничиваясь этим, состояние глаз (состояния, связанные с мониторингом сухости глаз, помутнением роговицы или кератитом или которые могут исказить их); кожные заболевания (состояния, связанные или могущие затруднить мониторинг сыпи, включая, помимо прочего, аутоиммунные состояния, такие как экзема или псориаз), опасные для жизни заболевания, активная неконтролируемая инфекция или дисфункция системы органов (например, асцит, коагулопатия, энцефалопатия) или другие причины, которые, по мнению исследователя, могут поставить под угрозу безопасность пациента или повлиять на достоверность результатов исследования, включая рассмотрение желудочно-кишечные, кожные и легочные сопутствующие заболевания, включая обзор скрининговой СТ органов грудной клетки, чтобы убедиться в отсутствии клинически значимых сопутствующих заболеваний. Предшествующая эндокринопатия щитовидной железы ≤ 2 степени допускается, если она надлежащим образом контролируется гормонами щитовидной железы и стабильна в течение как минимум 2 месяцев терапии.
8. Клинически значимое повышение уровня тропонина (с учетом местных эталонных стандартов).
9. Неконтролируемый диабет определяется как а) гемоглобин A1C (HbA1c) ≥8%
10. Обширное хирургическое вмешательство (за исключением установки сосудистого доступа) в течение 4 недель после первой дозы ВТ8009 и должно пройти адекватное восстановление до начала исследуемой терапии.
11. Получение живой вакцины в течение 30 дней после исследуемого лечения
12. Неконтролируемые, симптоматические метастазы в головной мозг (должны иметь стабильный неврологический статус после местной терапии в течение не менее 4 недель

без использования стероидов или при стабильной или снижающейся дозе менее или равной 10 мг преднизолона в день или его эквивалента на момент начала исследуемого лечения и должны быть без неврологической дисфункции, которая могла бы затруднить оценку неврологических и других АЕс)

13. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление [АД] систолическое АД \geq 160 мм рт.ст. или диастолическое АД \geq 100 мм рт.ст.) до введения первой дозы ВТ8009 (должен находиться в стабильном контроле в течение как минимум 2 месяцев)

14. История или текущие доказательства любого состояния, терапии или лабораторных отклонений, которые могут исказить результаты исследования, помешать участию пациента или, по мнению исследователя, не в интересах пациента участвовать, включая, помимо прочего:

- Пациенты с историей церебрального сосудистого события (инсульт или транзиторная ишемическая атака), нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью или симптомами класса III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (см. Приложение D), зарегистрированными в течение 6 месяцев до первой дозы ВТ8009 или:

a. Средний скорректированный интервал QT в покое (QTcF) $>$ 470 мс

b. Любые факторы, повышающие риск удлинения интервала QTc или риск аритмических событий, такие как сердечная недостаточность, гипокалиемия, врожденный синдром удлиненного интервала QT, семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT или необъяснимая внезапная смерть в возрасте до 40 лет, или любое сопутствующее лекарство, известное как удлиняющее интервал QT

c. Любые клинически важные аномалии (по оценке исследователя) ритма, проводимости или морфологии электрокардиограмм (ЭКГ) в покое, например, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокада сердца третьей степени

15. Известный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)

16. Пациенты с положительным поверхностным антигеном гепатита В и/или ядерным антителом против гепатита В. Пациентам с отрицательным результатом

анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) разрешена соответствующая противовирусная терапия.

17. Активная инфекция гепатита С с положительной вирусной нагрузкой, если антитела к вирусу гепатита С (НСV) положительные (если антитела отрицательные, то вирусная нагрузка не применима). Пациенты, получавшие лечение от инфекции гепатита С, могут быть включены, если у них подтвержден устойчивый вирусологический ответ в течение ≥ 12 недель.

18. Наличие в анамнезе другого злокачественного новообразования в течение 3 лет до первой дозы ВТ8009 или любых признаков остаточного заболевания от ранее диагностированного злокачественного новообразования (за исключением адекватно пролеченного с целью излечения базально-клеточного рака, плоскоклеточного рака кожи, интраэпителиальной неоплазии шейки матки/карциномы шейки матки *in situ* или меланомы *in situ* или протоковой карциномы *in situ* молочной железы).

19. Системное внутривенное противоинфекционное лечение или лихорадка в течение последних 14 дней до первой дозы ВТ8009.

Подозрение на релевантный и недавний системный вирусный синдром или потребность в карантине/изоляции, которая не решена, по мнению исследователя

21. Психологические, семейные, социологические или географические условия, которые не позволяют соблюдать протокол и/или последующие процедуры, изложенные в протоколе.

[0095] Дополнительные критерии исключения, части А-2 и В-2 когорты комбинаций Ниволумаба.

22. Предшествующая непереносимость ингибитора иммунных контрольных точек

23. Известная гиперчувствительность к терапии ингибиторами контрольных точек

24. Предыдущая трансплантация органов (в том числе аллогенная)

25. Диагностика клинически значимого иммунодефицита

26. Активная системная инфекция, требующая терапии

27. Более 10 мг эквивалента преднизолона или другого сильного иммунодепрессанта в день

28. Анамнез аутоиммунного заболевания, за исключением DM I типа, хорошо купируемого инсулином, алопеция или витилиго.

История интерстициального заболевания легких

[0096] Корреляционное тестирование:

Все пациенты должны будут предоставить архивный материал опухоли или свежую биопсию опухоли для оценки уровней экспрессии Нектина-4 и дополнительной молекулярно-генетической характеристики (например, оценка конкретных соматических мутаций и т. д.). Этот материал должен быть предоставлен в виде тканевого блока или 10-15 неокрашенных предметных стекол, смоченных парафином.

Биопсия опухоли до и после введения дозы будет собираться для исследования внутриопухолевых ФК/фармакодинамических эффектов ВТ8009. Биопсия опухоли до и одна после введения дозы будет необязательна, за исключением обязательной подгруппы пациентов в Части В (6 на когорту). Постдозовая биопсия потребуется в цикле 1 после любой дозы, если она проводится в пределах от 4 до 36 часов после дозы ВТ8009. Дополнительные биопсии для любого пациента могут быть взяты в

Циклах 2, 3 или 4. См. график оценок (SOA) для получения дополнительной информации.

Образцы крови до и после введения дозы также будут собираться для оценки фармакодинамических биомаркеров, биомаркеров ответа и резистентности к лечению, таких как соматические мутации в циркулирующей опухолевой DNA (ctDNA), ADA и фармакогеномный анализ.

[0097] Статистическая методология

Повышение дозы (применяется отдельно к А-1 и А-2): Фактическое количество уровней доз, которые будут изучены в этом исследовании, будет зависеть от определения непереносимой дозы на основе дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности (DLT). МTD будет определен на основе DLT (см. Раздел 5). Другие данные по безопасности, а также фармакокинетические профили, наблюдаемые во время проведения исследования, и любые тенденции противоопухолевой активности. Циклы лечения будут происходить последовательно в соответствии с SOA. Если у одного пациента возникает DLT при заданном уровне дозы, то еще 3 пациента будут лечиться той же дозой.

Перед переходом к следующему уровню дозы требуется оценка когорты не менее 3 пациентов, завершивших 1 цикл лечения (28 дней). Дополнительную информацию можно найти в разделе 5.

После доказательства переносимости у одного субъекта и 3+3 эскалации (уровни дозы 1-4), все последующие эскалации интервалов доз будут основаны на методе непрерывной переоценки (CRM) с использованием двухпараметрической байесовской модели логистической регрессии (BLRM) с принципом контроля передозировки (EWOC), такой,

что следующий уровень дозы будет включать наивысшую апостериорную вероятность появления DLT в целевом интервале (20%, 33%) среди доз, соответствующих критерию передозировки, что существует <25% вероятность того, что уровень дозы будет признан небезопасным (уровень DLT $\geq 33\%$). BLRM будет применяться к кумулятивным данным DLT/безопасности, а результаты будут доступны для SRC, чтобы официально рекомендовать точное повышение дозы для каждого уровня дозы. Предполагаемая схема эскалации представлена в Разделе 5, а полная информация — в Приложении G: Детали и рабочие характеристики схемы повышения дозы. См. раздел 5.

Анализ бесполезности будет проводиться для каждой расширенной когорты в части В (В-1 и В-2). Двухэтапный дизайн Саймона для проверки нулевой гипотезы о том, что $P < 0,17$, по сравнению с альтернативой, которая $P \geq 0,380$. После тестирования препарата на первых 14 пациентах, поддающихся оценке эффективности, исследование будет прекращено, если 3 или менее ответят ($ORR \geq 21\%$). Если исследование перейдет на второй этап, всего будет изучено 40 (26 дополнительных пациентов) пациентов, поддающихся оценке эффективности. Если общее число ответивших < 10 , препарат будет остановлен.

Таким образом, максимальное количество пациентов, включенных в исследование, равно 146; 34 из Части А-1, 20 из Части А-2, 40 из каждой из двух когорт Части В и 12 из почечной когорты Части С.

Пример 2. Состав ВТ8009

[0098] Лекарственный продукт ВТ8009 представляет собой стерильный лиофилизированный порошок для приготовления раствора. Лекарственное средство находится во флаконе из прозрачного стекла типа I объемом 10 мл с хлорбутиловой пробкой и алюминиевым уплотнением. Маркированная сила каждого флакона включает 21,2 мг/флакон для восстановления с 5,0 мл воды для инъекций (WFI). При объеме вытеснения 0,3 мл создается раствор ВТ8009 с концентрацией 4 мг/мл (восстановленное лекарственное вещество содержит гистидин, сахарозу и полисорбат 20), и 5,0 мл восстановленного раствора будет взято для получения дозы 20 мг для дальнейшего разбавления 0,9% физиологическим раствором и введения посредством внутривенной инфузии.

[0099] ОПИСАНИЕ И СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

[0100] Лекарственный препарат ВТ8009 будет поставляться для клинического применения в виде стерильного лиофилизированного порошка от белого до почти белого цвета для восстановления в 10 мл флаконе из прозрачного стекла типа I с бутиловой

пробкой и алюминиевым уплотнением. Во время производства каждый флакон перед лиофилизацией заполняется 5,3 мл нерасфасованного раствора с концентрацией 4 мг/мл, что дает 21,2 мг ВТ8009 на флакон. В момент использования лекарственный продукт ВТ8009 восстанавливается с помощью 5,0 мл стерильной воды для инъекций (чтобы вернуть восстановленный объем раствора объемом 5,3 мл), обеспечивая ВТ8009 в целевой концентрации 4 мг/мл для дальнейшего разбавления 5% декстрозой перед внутривенным введением (инфузия). Избыток 0,3 мл обеспечивает извлекаемый объем 5 мл из флакона, обеспечивая дозу до 20 мг для дальнейшего разбавления.

[0101] Соляная кислота используется для доведения pH заполняющего раствора до целевого pH 7,0 (не 7,4) в пределах эффективного диапазона буферизации гистидинового буфера. Требуемое абсолютное количество зависит от фактического количества L-гистидина, используемого в партии, это указывается как «количество, достаточное» для достижения pH 7,0.

[0102] Полная характеристика состава и количественный состав лекарственного препарата ВТ8009 (21,2 мг/флакон) представлены в Таблице 1.

Таблица 1: Состав лекарственного препарата ВТ8009

Компонент	Функция	Концентрация (мг/мл)	Ссылка на стандарт
ВТ8009	Лекарственное вещество	4,0 ^a	HSE
L-гистидин	Буфер	5,24	EP, USP
Сахароза	Стабилизатор, криопротектор	60,0	EP, NF
Полисорбат 20	Неионогенное поверхностно-активное вещество	0,2	EP/NF
Соляная кислота	регулировка pH	q.s ^b	EP
WFI ^c	Растворитель	q.s ^b . до 1 мл	EP/USP

В зависимости от активности API будут внесены коррективы для достижения целевого значения, заявленного на этикетке лекарственного вещества.

^b Достаточное количество

^c Вода для инъекций (WFI) удаляется в процессе лиофилизации

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель, выбранный из буферного агента, стабилизатора или криопротектора и поверхностно-активного вещества.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что буферный агент представляет собой гистидин.
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что стабилизатор или криопротектор представляет собой сахарозу.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащая агент, регулирующий рН.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что агент, регулирующий рН, содержит соляную кислоту.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, которая представляет собой твердую фармацевтическую композицию в форме лиофилизированного порошка.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, которая представляет собой жидкую фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую воду.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, содержащая:
ВТ8009 или его фармацевтически приемлемую соль;
около 1,31-2,62 мг гистидина на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой;
около 15-30 мг сахарозы на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой; и
около 0,05-0,1 мг полисорбата 20 на мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, содержащая:
около 21,2 мг ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли;
около 27,8 мг гистидина;
около 318 мг сахарозы; и
около 1,06 мг полисорбата 20.

11. Фармацевтическая композиция по п. 8, содержащая:
около 2-4 мг/мл ВТ8009 или его фармацевтически приемлемой соли;
около 5,24 мг/мл гистидина;
около 60 мг/мл сахарозы; и
около 0,2 мг/мл полисорбата 20.

12. Способ лечения запущенной солидной опухоли, связанной с экспрессией Нектина-4, у пациента, включающий внутривенное введение пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-11.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что прогрессирующая злокачественная опухоль солидной опухоли, связанная с экспрессией Нектина-4, выбрана из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), рака яичников, тройного негативного рака молочной железы (TNBC), рака желудка/рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта (GI), рака поджелудочной железы и уротелиального рака.

14. Способ по п. 12 или п. 13, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят один раз каждые 7 дней.

15. Способ по любому из пп. 12-14, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в дозе около 2,5, 5,0, 7,5, 10,0, 13,0 или 17,0 мг/м².

16. Способ по любому из пп. 12-15, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят посредством внутривенной инфузии в течение около 60 минут.

17. Способ по любому из пп. 12-15, дополнительно включающий введение Ниволумаба.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что Ниволумаб вводят посредством внутривенной инфузии в течение около 30 минут.