(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390999 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.01

(22) Дата подачи заявки
2021.09.27

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИ-LIV1 АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) **63/084,444; 63/243,025**
(32) **2020.09.28; 2021.09.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/071609**
(87) **WO 2022/067348 2022.03.31**

(71) Заявитель:
СИДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Онсум Мэтт, Лу Хайлин, Ван Цзэцзин (US)

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

(57) Представлены способы применения анти-LIV1 антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство, включая конъюгаты анти-LIV1 антитело-лекарственное средство, для ингибирования пролиферации клетки, а также для лечения раковых заболеваний, таких как, например, рак предстательной железы и меланома.

202390999 A1

202390999 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577600EA/022

ГУМАНИЗИРОВАННЫЕ АНТИ-LIV1 АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испаршивает преимущество приоритета согласно предварительным заявкам США №№ 63/084444, поданной 28 сентября 2020 г, и 63/243,025, поданной 10 сентября 2021 г, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Представление Перечня последовательностей в виде текстового файла ASCII

[0002] Содержание следующего поданного текстового файла ASCII включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте: машиночитаемая форма (CRF) Перечня последовательностей (название файла: 761682004640SEQLIST.TXT, дата регистрации: 27 сентября 2021 г., размер: 2,42 КБ).

Область техники, к которой относится изобретение

[0003] Настоящее изобретение относится к области противораковых терапевтических средств на основе антител. В частности, настоящее изобретение относится к применению гуманизированных анти-LIV1 антител и их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов антитело-лекарственное средство (например, конъюгатов анти-LIV1 антитело-лекарственное средство (LIV1-ADC)) для лечения рака, такого как солидные опухоли, такие как, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например, рак предстательной железы и меланома).

Предпосылки создания изобретения

[0004] LIV1 (SLC39A6) является членом семейства переносчиков растворенных веществ, многопроходным трансмембранным белком с предполагаемой активностью переносчика цинка и металлопротеиназы. LIV1 был впервые идентифицирован как эстроген-индуцируемый ген в клеточной линии рака молочной железы ZR-75-1. LIV1 экспрессируется при большинстве подтипов метастатического рака молочной железы.

[0005] Рак остается одной из самых смертельных угроз для здоровья человека. В США рак поражает почти 1,3 миллиона новых пациентов каждый год и является второй ведущей причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний, на которую приходится примерно 1 из 4 смертей. Также прогнозируется, что рак может превзойти сердечно-сосудистые заболевания как причину смерти номер один в течение 5 лет. Солидные опухоли являются причиной большинства этих смертей. Несмотря на значительные успехи в лечении некоторых видов рака, общая 5-летняя выживаемость при всех видах рака за последние 20 лет улучшилась лишь примерно на 10%. Раковые или злокачественные опухоли метастазируют и быстро растут неконтролируемым образом, что крайне затрудняет своевременное выявление и лечение.

[0006] Рак предстательной железы представляет собой форму рака, которая развивается в предстательной железе. Во всем мире рак предстательной железы является вторым по распространенности раком. Это пятая по значимости причина смерти мужчин

от рака. В 2018 году он был диагностирован у 1,2 миллиона человек и стал причиной 359000 смертей. Клетки рака предстательной железы могут распространяться, отделяясь от опухоли предстательной железы. Они могут перемещаться по кровеносным сосудам или лимфатическим узлам, чтобы достичь других частей тела. После распространения раковые клетки могут прикрепляться к другим тканям и расти, образуя новые опухоли, вызывая повреждения там, куда они попадают. Во многих случаях ведется активное наблюдение или выжидательная тактика. Другие методы лечения могут включать комбинацию хирургии, лучевой терапии, гормональной терапии или химиотерапии. Химиотерапевтическое противораковое средство доцетаксел используется для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC) со средним преимуществом в выживаемости от 2 до 3 месяцев. Химиотерапией второй линии является кабазитаксел. Комбинация бевацизумаба, доцетаксела, талидомида и преднизона оказывается эффективной при лечении CRPC. Иммунотерапевтическое лечение сипулейцелом-Т при CRPC увеличивает выживаемость на четыре месяца. Гормональная терапия второй линии абиратероном увеличивает выживаемость на 4,6 месяца. Энзалутамид является еще одним гормональным препаратом второй линии с преимуществом в выживаемости пять месяцев. И абиратерон, и энзалутамид в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с CRPC, которые ранее не получали химиотерапию. Необходимы более эффективные лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[0007] Меланома, также известная как злокачественная меланома, представляет собой тип рака кожи, который развивается из пигмент-продуцирующих клеток, известных как меланоциты. Меланомы обычно возникают на коже, но редко могут возникать во рту, кишечнике или глазах (увеальная меланома). У женщин они чаще всего возникают на ногах, а у мужчин - на спине. Около 25% меланом развиваются из родинок. Изменения в родинке, которые могут указывать на меланому, включают увеличение размера, неровные края, изменение цвета, зуд или повреждение кожи. Лечение обычно заключается в удалении хирургическим путем. У пациентов с немного более крупным раком можно проверить близлежащие лимфатические узлы на распространение (метастазирование). Большинство людей излечиваются, если распространения не произошло. Для тех, у кого меланома распространилась, иммунотерапия, биологическая терапия, лучевая терапия или химиотерапия могут улучшить выживаемость. При лечении пятилетняя выживаемость в Соединенных Штатах составляет 99% среди пациентов с локализованным заболеванием, 65%, когда заболевание распространилось на лимфатические узлы, и 25% среди пациентов с отдаленным распространением. Меланома является самым опасным видом рака кожи. Во всем мире в 2012 году выявлено 232000 новых случаев. В 2015 году насчитывалось 3,1 миллиона человек с активным заболеванием, в результате которого погибло 59800 человек. Австралия и Новая Зеландия имеют самые высокие показатели меланомы в мире. Также высокие показатели наблюдаются в Северной Европе и Северной Америке, в то время как в Азии, Африке и Латинской Америке она встречается реже. В

США меланома встречается примерно в 1,6 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Существует четыре основных типа меланомы: поверхностно-распространяющаяся меланома, узловая меланома, злокачественная лентиго-меланома и акрально-лентигинозная меланома. Химиотерапевтические препараты, такие как дакарбазин, являются основным лечением метастатической меланомы с момента одобрения FDA в 1975 году, однако его эффективность с точки зрения выживаемости никогда не была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. Таргетная терапия с использованием малых молекул также используется для лечения меланомы. Основными лечениями являются ингибиторы BRAF, C-Kit и NRAS. Ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб и дабрафениб, а также ингибитор MEK траметиниб являются наиболее эффективными одобренными препаратами для лечения BRAF-положительной меланомы. Терапевтическая комбинация дабрафениба и траметиниба имеет 3-летнюю PFS 23% и 5-летнюю PFS 13%.

[0008] Очевидно, что существует значительная потребность в эффективном лечении солидных опухолей, особенно местно-распространенных или метастатических солидных опухолей, таких как рак предстательной железы и меланома. Настоящее изобретение отвечает потребности в улучшенном лечении солидных опухолей, таких как, например, местно-распространенные или метастатические солидные опухоли (например, рак предстательной железы и меланома), обеспечивая высокоспецифический и эффективный конъюгат анти-LIV1-антитело-лекарственное средство.

[0009] Все ссылочные документы, цитируемые в настоящей заявке, включая патентные заявки, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящую заявку в качестве ссылки, как если бы каждый отдельный документ был конкретно и отдельно указан для включения в качестве ссылки.

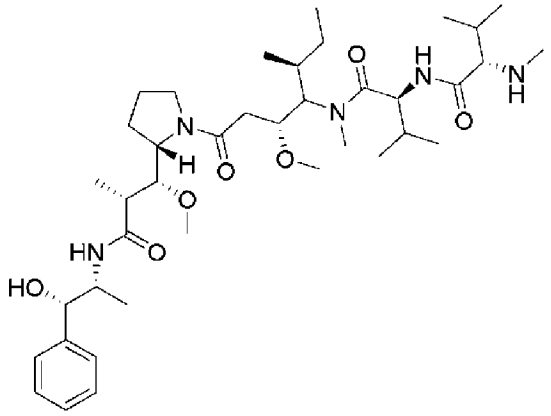
Сущность изобретения

[0010] В настоящей заявке представлен способ лечения субъекта, страдающего или имеющего риск заболевания раком, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфически связывающего человеческий LIV1, при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:2, где рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал химиотерапевтического лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал радиоизотопную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение не более чем одной линией таргетной терапии, направленной на андрогеновые рецепторы. В некоторых вариантах

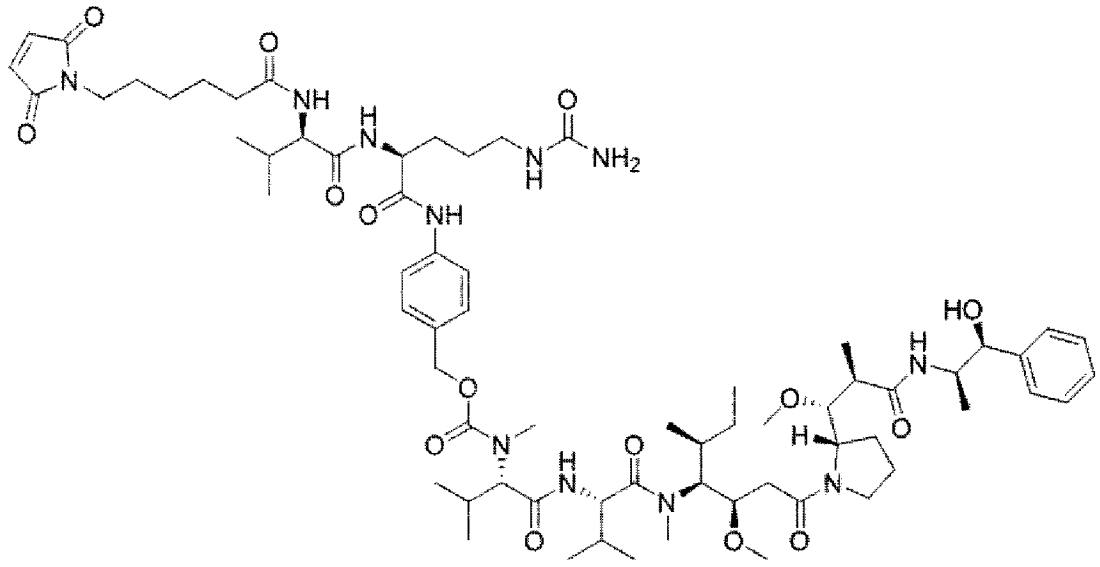
осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, выбрана из группы, состоящей из абиратерона ацетата, энзалутамида, апалутамида и даролутамида. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет мутацию BRCA. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному предстательной железы.

[0011] Также в настоящей заявке представлен способ лечения субъекта, страдающего или имеющего риск заболевания раком, включающий введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфически связывающего человеческий LIV1, при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:2, где рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления рак является местнораспространенным неоперабельным или метастатическим. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечения цитотоксическими химиотерапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал не более 2 системных терапий для лечения прогрессирующего заболевания. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой кожную злокачественную меланому. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ипилимумабом в комбинации с анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию BRAF. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором BRAF перед лечением анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором MEK в комбинации с ингибитором BRAF.

[0012] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента включает три определяющие комплементарность области (CDR) из SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента включает три CDR из SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 98% идентичность с SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 98% идентичность с SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи включает последовательность SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи включает последовательность SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгировано с монометилауристатином E (MMAE):



ММАЕ. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгируют с валин-цитруллин-монометилауристатином Е (vcMMAE):



vcMMAE.

В некоторых вариантах осуществления отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту составляет от около 1 до около 8. В некоторых вариантах осуществления отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет менее чем около 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет менее чем около 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления доза составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления вводимая доза составляет менее чем около 125 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения. В некоторых вариантах осуществления цикл лечения представляет собой цикл лечения Q1W (один раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом

одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак на поздней стадии представляет собой стадию 3 или стадию 4 рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак. В некоторых вариантах осуществления рак является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартное лечение рака и предшествующее лечение было неэффективным. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют LIV1. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, включающей: размер опухоли, происходящей из рака, частота объективных ответов, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, уровень простатспецифического антигена (PSA), продолжительность ответа PSA и PSA-PFS. В некоторых вариантах осуществления размер опухоли, происходящей рака, уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. В некоторых

вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, и уровень PSA у субъекта, уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с уровнем PSA у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, и субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере

около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, и продолжительность ответа PSA на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В некоторых вариантах осуществления путь введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инфузию. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA4 антитело, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A, ипилимумаба и тремелимумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, включающей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0013] Также в настоящей заявке представлен набор, включающий дозировку ы диапазоне от около 0,5 мг/кг до около 2,8 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента, связывающего LIV1, и инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения.

[0014] Должно быть понятно, что одно, несколько или все из свойств различных вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке, можно объединять с образованием других вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны специалистам в данной области. Эти и другие варианты осуществления изобретения описаны далее в подробном описании изобретения.

Подробное описание

[0015] Чтобы изобретение было более понятным, некоторые технические и научные термины конкретно определены ниже. Если в настоящем документе специально не указано иное, все другие используемые технические и научные термины имеют значение, обычно понятное специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

I. Определения

[0016] В контексте настоящей заявки, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов, определяемых артиклем «a», «an» и «the», включают их соответствующие ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[0017] «Конъюгат антитело-лекарственное средство», или «ADC», относится к антителу, конъюгированному с цитотоксическим средством или цитостатическим средством. Как правило, конъюгаты антитело-лекарственное средство связываются с антигеном-мишенью (например, LIV1) на клеточной поверхности с последующей интернализацией конъюгата антитело-лекарственное средство в клетку и последующим высвобождением лекарственного средства в клетку. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой LIV1-ADC.

[0018] «Полипептид» или «полипептидная цепь» представляет собой полимер из аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями, полученный естественным или синтетическим путем. Полипептиды, содержащие менее чем около 10 аминокислотных остатков, обычно называют «пептидами».

[0019] «Белок» представляет собой макромолекулу, включающую одну или несколько полипептидных цепей. Белок может также включать непептидные компоненты, такие как углеводные группы. Углеводы и другие непептидные заместители могут быть добавлены к белку клеткой, в которой продуцируется белок, и будут варьироваться в зависимости от типа клетки. Белки определяются в настоящем изобретении в соответствии с их аминокислотными каркасными структурами. Заместители, такие как углеводные группы, обычно не указываются, но, тем не менее, могут присутствовать.

[0020] Термины «амино-концевой» и «карбокси-концевой» обозначают положения в полипептидах. Там, где позволяет контекст, эти термины используются в отношении

конкретной последовательности или части полипептида для обозначения близости или относительного положения. Например, определенная последовательность, расположенная в направлении к С-концу по отношению к референсной последовательности в полипептиде, расположена проксимально к С-концу от референсной последовательности, но не обязательно на С-конце всего полипептида.

[0021] В целях классификации аминокислотных замен как консервативных или неконсервативных, следующие аминокислотные замены считаются консервативными заменами: серин заменяется треонином, аланином или аспарагином; треонин заменяется пролином или серином; аспарагин заменяется аспарагиновой кислотой, гистидином или серином; аспарагиновая кислота заменяется глутаминовой кислотой или аспарагином; глутаминовая кислота заменяется глутамином, лизином или аспарагиновой кислотой; глутамин заменяется аргинином, лизином или глутаминовой кислотой; гистидин заменяется тирозином или аспарагином; аргинин заменяется лизином или глутамином; метионин заменяется изолейцином, лейцином или валином; изолейцин заменяется лейцином, валином или метионином; лейцин заменяется валином, изолейцином или метионином; фенилаланин заменяется тирозином или триптофаном; тирозин заменяется триптофаном, гистидином или фенилаланином; пролин заменяется треонином; аланин заменяется серином; лизин заменяется глутаминовой кислотой, глутамином или аргинином; валин заменяется метионином, изолейцином или лейцином; и триптофан заменяется фенилаланином или тирозином. Консервативные замены могут также означать замены между аминокислотами одного класса. Классы являются следующими: Группа I (гидрофобные боковые цепи): Met, Ala, Val, Leu, Ile; Группа II (нейтральные гидрофильные боковые цепи): Cys, Ser, Thr; Группа III (кислотные боковые цепи): Asp, Glu; Группа IV (основные боковые цепи): Asn, Gln, His, Lys, Arg; Группа V (остатки, влияющие на ориентацию цепи): Gly, Pro; и Группа VI (ароматические боковые цепи): Trp, Tyr, Phe.

[0022] Две аминокислотные последовательности имеют «100% идентичность аминокислотных последовательностей», если аминокислотные остатки двух аминокислотных последовательностей одинаковы при выравнивании для максимального соответствия. Сравнения последовательностей могут быть выполнены с использованием стандартных программ, таких как те, которые включены в компьютерный пакет биоинформатики LASERGENE, который является продуктом компании DNASTAR (Madison, Wisconsin). Другие способы сравнения двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей путем определения оптимального выравнивания хорошо известны специалистам в данной области. (См., например, Peruski and Peruski, The Internet and the New Biology: Tools for Genomic and Molecular Research (ASM Press, Inc., 1997); Wu et al. (eds.), «Information Superhighway and Computer Databases of Nucleic Acids and Proteins», в Methods in Gene Biotechnology 123-151 (CRC Press, Inc., 1997); Bishop (ed.), Guide to Human Genome Computing (2nd ed., Academic Press, Inc., 1998). Две аминокислотные последовательности считаются имеющим «существенную идентичность

последовательностей», если эти две последовательности имеют идентичность последовательностей по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере около 95% относительно друг друга.

[0023] Процент идентичности последовательностей определяют с использованием последовательностей антител, максимально выровненных, в соответствии с системой нумерации Kabat. После выравнивания, если область исследуемого антитела (например, весь вариабельный домен тяжелой или легкой цепи) сравнивают с той же областью эталонного антитела, процент идентичности последовательности между участками исследуемого и эталонного антител представляет собой число положений занятых такой же аминокислотой в области как исследуемого, так и эталонного антитела, деленное на общее количество выровненных положений двух областей без учета гэпов, умноженное на 100 для преобразования в проценты.

[0024] Композиции или способы, «включающие» один или несколько перечисленных элементов, могут включать и другие элементы, конкретно не указанные. Например, композиция, которая включает антитело, может содержать только антитело или содержать его в комбинации с другими ингредиентами.

[0025] Обозначение диапазона значений включает все целые числа в пределах этого диапазона или определяющие его.

[0026] В антителах или других белках, описанных в настоящей заявке, ссылка на аминокислотные остатки, соответствующие тем, которые указаны в SEQ ID NO, включает посттрансляционные модификации таких остатков.

[0027] Термин «антитело» обозначает иммуноглобулины - белки, продуцируемые организмом в ответ на присутствие антигена и связывающиеся с антигеном, а также их антигенсвязывающие фрагменты и сконструированные варианты. Следовательно, термин «антитело» включает, например, интактные моноклональные антитела (например, антитела, полученные с использованием гибридомной технологии) и антигенсвязывающие фрагменты антител, такие как $F(ab')_2$, Fv фрагмент, диатело, одноцепочечное антитело, scFv фрагмент или scFv-Fc. Также включены генетически сконструированные интактные антитела и их фрагменты, такие как химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные Fv-фрагменты, одноцепочечные антитела, диатела, минитела, линейные антитела, поливалентные или мультиспецифические (например, биспецифические) гибридные антитела и т.п. Таким образом, термин «антитело» используется в широком смысле и включает любой белок, который содержит антигенсвязывающий сайт антитела и способен специфически связываться с его антигеном.

[0028] Термин «антитело» или его антигенсвязывающий фрагмент включает «конъюгированное» антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или «конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC)», в котором антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ковалентно или не ковалентно связаны с фармацевтическим средством, например с цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством.

[0029] Термин «генно-инженерные антитела» относится к антителу, в котором аминокислотная последовательность отличается от последовательности нативного или исходного антитела. Возможных вариаций много, и они варьируются от замены всего одной или нескольких аминокислот до полной перестройки, например, вариабельной или константной области. Изменения в константной области, как правило, вносятся для улучшения или изменения характеристик, таких как, например, связывание комплемента и другие эффекторные функции. Как правило, изменения в вариабельной области вносятся для улучшения характеристик связывания антигена, повышения стабильности вариабельной области и/или снижения риска иммуногенности.

[0030] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителе, которое получено от определенного вида (например, человека) или относится к конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителе, которое получено от другого вида (например, мыши) или относится к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, если они проявляют желаемую биологическую активность.

[0031] «Антигенсвязывающий сайт антитела» представляет собой ту часть антитела, которой достаточно для связывания с его антигеном. Минимальная такая область обычно представляет собой вариабельный домен или его генно-инженерный вариант. Однодоменные сайты связывания могут быть получены из антител верблюдовых (см. Muyldermans and Lauwereys, Mol. Recog. 12: 131-140, 1999; Nguyen et al., EMBO J. 19:921-930, 2000) или из VH-доменов других видов для получения однодоменных антител («dAbs», см. Ward et al., Nature 341: 544-546, 1989; патент США № 6248516, выданный Winter et al). Обычно антигенсвязывающий сайт антитела включает как вариабельный домен тяжелой цепи (VH), так и вариабельный домен легкой цепи (VL), которые связываются с общим эпитопом. В контексте настоящего изобретения антитело может включать один или несколько компонентов в дополнение к антигенсвязывающему сайту, например, второй антигенсвязывающий сайт антитела (который может связываться с тем же самым или другим эпитопом, или с тем же самым или другим антигеном), пептидный линкер, константную область иммуноглобулина, шарнирную область иммуноглобулина, амфипатическую спираль (см. Pack and Pluckthun, Biochem. 31: 1579-1584, 1992), непептидный линкер, олигонуклеотид (см. Chaudri et al., FEBS Letters 450:23-26, 1999), цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство и т.п., и может представлять собой мономерный или мультимерный белок. Примеры молекул, включающих антигенсвязывающий сайт антитела, известны в данной области и включают, например, Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab', F(ab')2, F(ab)c, диатела, минитела, нанотела, слияния Fab-scFv, биспецифический (scFv)4-IgG и биспецифический (scFv)2-Fab. (См., например, Hu et al, Cancer Res. 56:3055-3061, 1996; Atwell et al., Molecular Immunology 33: 1301-1312, 1996; Carter and Merchant, Curr. Op. Biotechnol.

8:449-454, 1997; Zuo et al., Protein Engineering 13:361-367, 2000; и Lu et al. , J. Immunol. Methods 267:213-226, 2002).

[0032] Термин “иммуноглобулин” относится к белку, состоящему из одного или нескольких полипептидов, в основном кодируемых геном(генами) иммуноглобулина. Одна форма иммуноглобулина составляет основную структурную единицу нативных (т.е. природных или родительских) антител у позвоночных. Эта форма представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, каждая пара имеет одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре вариабельные области легкой и тяжелой цепей (VL и VH) вместе в первую очередь отвечают за связывание с антигеном, а константные области в первую очередь отвечают за эффекторные функции антитела. У высших позвоночных идентифицировано пять классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD и IgE). IgG составляет основной класс и обычно существует как второй по распространенности белок в плазме. У человека IgG состоит из четырех подклассов, обозначаемых как IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Каждая тяжелая цепь иммуноглобулина имеет константную область, состоящую из белковых доменов константной области (CH1, шарнир, CH2 и CH3; IgG3 также содержит домен CH4), которые по существу инвариантны для данного подкласса вида.

[0033] Последовательности ДНК, кодирующие человеческие и нечеловеческие цепи иммуноглобулинов, известны в данной области техники. (См., например, Ellison et al, DNA 1: 11-18, 1981; Ellison et al, Nucleic Acids Res. 10:4071-4079, 1982; Kenten et al., Proc. Natl. Acad. Set USA 79:6661-6665, 1982; Seno et al., Nucl. Acids Res. 11:719-726, 1983; Riechmann et al., Nature 332:323-327, 1988; Amster et al., Nucl. Acids Res. 8:2055-2065, 1980; Rusconi and Kohler, Nature 314:330-334, 1985; Boss et al., Nucl. Acids Res. 12:3791-3806, 1984; Bothwell et al., Nature 298:380-382, 1982; van der Loo et al., Immunogenetics 42:333-341, 1995; Karlin et al., J. Mol. Evol. 22: 195-208, 1985; Kindsvogel et al., DNA 1:335-343, 1982; Breiner et al., Gene 18: 165-174, 1982; Kondo et al., Eur. J. Immunol. 23:245-249, 1993; а также GenBank Accession No. J00228.) Обзор структуры и функции иммуноглобулинов см. в Putnam, The Plasma Proteins, Vol V, Academic Press, Inc., 49-140, 1987; и Padlan, Mol. Immunol. 31: 169-217, 1994. Термин «иммуноглобулин» используется в настоящей заявке в его обычном значении, обозначая интактное антитело, составляющие его цепи или фрагменты цепей, в зависимости от контекста.

[0034] Полноразмерные «легкие цепи» иммуноглобулина (около 25 кДа или 214 аминокислот) кодируются геном вариабельной области на амино-конце (кодирует около 110 аминокислот) и геном константной области каппа или лямбда на карбокси-конце. Полноразмерные «тяжелые цепи» иммуноглобулина (около 50 кДа или 446 аминокислот) кодируются геном вариабельной области (кодирующим около 116 аминокислот) и геном константной области гамма, мю, альфа, дельта или эпсилон (кодирующим около 330 аминокислот), при этом последний определяет изотип антитела как IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, соответственно. В легкой и тяжелой цепях вариабельная и константная области соединены областью «J», состоящей примерно из 12 или более аминокислот, при этом

тяжелая цепь также включает область «D», состоящую еще примерно из 10 аминокислот. (См. в целом Fundamental Immunology (Paul, ed., Raven Press, NY, 2nd ed. 1989), Ch. 7).

[0035] Вариабельная область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина (также называемая в настоящей заявке «вариабельным доменом легкой цепи» («домен VL») или «вариабельным доменом тяжелой цепи» («домен VH»), соответственно) состоит из «каркасной» области, прерываемой тремя «определяющими комплементарность областями» или «CDR». Каркасные области служат для выравнивания CDR-областей для специфического связывания с эпитопом антигена. Таким образом, термин «CDR» относится к аминокислотным остаткам антитела, которые в первую очередь ответственны за связывание антигена. От амино-конца к карбокси-концу оба домена VL и VH включают следующие каркасные (FR) и CDR области: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0036] Отнесение аминокислот к каждому домену вариабельной области выполнено в соответствии с определением Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 и 1991). Kabat также представляет широко используемую систему нумерации (нумерация по Kabat), в которой соответствующие остатки между различными вариабельными областями тяжелой цепи или между различными вариабельными областями легкой цепи получают один и тот же номер. CDR 1, 2 и 3 домена VL также указаны в настоящей заявке как, соответственно, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3. CDR 1, 2 и 3 домена VH также указаны в настоящей заявке как, соответственно, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3. Если это указано, отнесение CDR может быть выполнено в соответствии с IMGT® (Lefranc et al., Developmental & Comparative Immunology 27:55-77; 2003) вместо Kabat.

[0037] Нумерация константной области тяжелой цепи осуществляется в соответствии с EU-индексом, как указано в Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 и 1991).

[0038] Если контекст не требует иного, термин «моноклональное антитело» не ограничивается антителами, полученными с использованием гибридомной технологии. Термин «моноклональное антитело» может включать антитело, полученное из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон. В конкретных вариантах осуществления антитела, описанные в настоящей заявке, представляют собой моноклональные антитела.

[0039] Термин «гуманизированный домен VH» или «гуманизированный домен VL» относится к домену VH или VL иммуноглобулина, содержащему некоторые или все CDR полностью или по существу из иммуноглобулина донора, отличного от человека (например, мыши или крысы), и каркасные последовательности вариабельного домена полностью или по существу из последовательностей иммуноглобулина человека. Иммуноглобулин, не являющийся человеческим, обеспечивающий CDR, называется «донором», а человеческий иммуноглобулин, обеспечивающий каркас, называется «акцептором». В некоторых случаях гуманизированные антитела будут сохранять некоторые остатки нечеловеческого происхождения в каркасных областях вариабельного

домена человека для улучшения надлежащих характеристик связывания (например, могут потребоваться мутации в каркасах для сохранения аффинности связывания, когда антитело является гуманизированным).

[0040] «Гуманизированное антитело» представляет собой антитело, содержащее один или оба из гуманизированного домена VH и гуманизированного домена VL. Константная область(области) иммуноглобулина необязательно должна присутствовать, но если эти области присутствуют, то они полностью или по существу происходят из константных областей иммуноглобулина человека.

[0041] Гуманизированное антитело представляет собой генетически сконструированное антитело, в котором CDR от нечеловеческого «донорного» антитела привиты к человеческим последовательностям «акцепторного» антитела (см., например, Queen, US 5530101 и 5585089; Winter, US 5225539; Carter, US 6407213, Adair, US 5859205; и Foote, US 6881557). Последовательности акцепторного антитела могут представлять собой, например, последовательность зрелого человеческого антитела, совокупность таких последовательностей, консенсусную последовательность последовательностей человеческого антитела или последовательность области зародышевой линии.

[0042] Акцепторные человеческие последовательности могут быть выбраны по высокой степени идентичности последовательностей в каркасных участках вариабельной области с донорными последовательностями, чтобы соответствовать каноническим формам между CDR акцептора и донора, наряду с другими критериями. Таким образом, гуманизированное антитело представляет собой антитело, имеющее CDR полностью или по существу из донорного антитела, а каркасные последовательности вариабельной области и константные области, если они присутствуют, полностью или по существу из последовательностей человеческого антитела. Аналогично, гуманизированная тяжелая цепь обычно имеет все три CDR полностью или по существу из тяжелой цепи донорного антитела, а каркасную последовательность вариабельной области тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, если присутствует, по существу из последовательностей каркасного участка вариабельной области и константной области тяжелой цепи человека. Аналогичным образом, гуманизированная легкая цепь обычно имеет все три CDR полностью или по существу из легкой цепи донорного антитела, а каркасная последовательность вариабельной области легкой цепи и константная область легкой цепи, если присутствует, по существу из последовательностей каркасного участка вариабельной области и константной области легкой цепи человека.

[0043] CDR в гуманизированном антителе по существу происходит из соответствующей CDR в антителе, не являющемся человеческим, когда по меньшей мере около 80%, около 81%, около 82%, около 83%, около 84%, около 85%, около 86%, около 87%, около 88%, около 89%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat), или когда около 100% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat) являются идентичными между

соответствующими CDR. Каркасные последовательности вариабельной области цепи антитела или константная область цепи антитела происходят по существу из каркасной последовательности вариабельной области человека или константной области человека, соответственно, когда по меньшей мере около 80%, около 81%, около 82%, около 83%, около 84%, около 85%, около 86%, около 87%, около 88%, около 89%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat для вариабельной области и EU-нумерацией для константной области), или около 100% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat для вариабельной области и EU-нумерацией для константной области) являются идентичными.

[0044] Хотя гуманизированные антитела часто включают все шесть CDR (предпочтительно, как определено по Kabat или IMGT®) из мышиного антитела, они также могут быть получены с менее чем все шесть CDR (например, по меньшей мере 3, 4 или 5 CDR) из мышиного антитела (например, Pascalis et al., J. Immunol. 169:3076, 2002; Vajdos et al., Journal of Molecular Biology, 320: 415-428, 2002; Iwahashi et al., Mol. Immunol. 36). :1079-1091, 1999; Tamura et al., Journal of Immunology, 164: 1432-1441, 2000).

[0045] CDR в гуманизированном антителе происходит «по существу из» соответствующей CDR в антителе, не являющемся человеческим, когда по меньшей мере 60%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% соответствующих остатков (определены по Kabat (или IMGT)) идентичны между соответствующими CDR. В конкретных вариациях гуманизированного домена VH или VL, в которых CDR происходят по существу из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, CDR гуманизированного домена VH или VL имеют не более шести (например, не более пяти, не более четырех, не более трех, не более двух или не более одной) аминокислотных замен (предпочтительно консервативных замен) во всех трех CDR по сравнению с соответствующими не являющимися человеческими CDR VH или VL. Каркасные последовательности вариабельных областей VH или VL домена антитела, если присутствует, или последовательность константной области иммуноглобулина, происходят “по существу из” каркасной последовательности VH или VL человека или константной области человека, соответственно, когда по меньшей мере около 80%, около 81%, около 82%, около 83%, около 84%, около 85%, около 86%, около 87%, около 88%, около 89%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat для вариабельной области и EU-нумерацией для константной области) или около 100% соответствующих остатков (определены в соответствии с нумерацией Kabat для вариабельной области и EU-нумерацией для константной области) являются идентичными. Следовательно, все части гуманизированного антитела, за исключением CDR, обычно происходят полностью или по существу из соответствующих частей природных последовательностей

иммуноглобулина человека.

[0046] Антитела обычно обеспечиваются в выделенной форме. Это означает, что антитело, как правило, не менее чем на 50% по массе очищено от мешающих белков и других примесей, возникающих в результате его производства или очистки, но не исключается возможность того, что антитело присутствует вместе с избытком фармацевтически приемлемого носителя (носителей) или другого наполнителя, предназначенное для облегчения его использования. Иногда антитела по меньшей мере примерно на 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 99% масс./масс. очищены от мешающих белков и примесей, образующихся при их производстве или очистке. Антитела, включая выделенные антитела, могут быть конъюгированы с цитотоксическими средствами и представлены в виде конъюгатов антитело-лекарственное средство.

[0047] Специфическое связывание антитела с его антигеном-мишенью обычно относится к аффинности по меньшей мере около 10^6, около 10^7, около 10^8, около 10^9 или около 10^{10} M^{-1}. Специфическое связывание заметно выше по величине и отличается от неспецифического связывания, происходящего по меньшей мере с одной неспецифической мишенью. Специфическое связывание может быть результатом образования связей между определенными функциональными группами или определенного пространственного соответствия (например, типа замка и ключа), тогда как неспецифическое связывание обычно является результатом Ван-дер-Ваальсовых сил.

[0048] Термин «эпитоп» относится к участку антигена, с которым связывается антитело. Эпитоп может быть образован из смежных аминокислот или несмежных аминокислот, соединенных третичной укладкой одного или нескольких белков. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот, обычно сохраняются при воздействии денатурирующих средств, например растворителей, тогда как эпитопы, образованные в результате третичной укладки, обычно теряются при обработке денатурирующими средствами, например растворителями. Эпитоп обычно включает по меньшей мере примерно 3, а чаще по меньшей мере примерно 5, по меньшей мере примерно 6, по меньшей мере примерно 7 или примерно 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации. Методы определения пространственной конформации эпитопов включают, например, рентгеновскую кристаллографию и двумерный ядерно-магнитный резонанс. См., например, Протоколы картирования эпитопов в Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996).

[0049] Антитела, которые распознают одинаковые или перекрывающиеся эпитопы, могут быть идентифицированы при помощи простого иммунологического анализа, показывающего способность одного антитела конкурировать со связыванием другого антитела с антигеном-мишенью. Эпитоп антитела также можно определить рентгено-структурным анализом антитела, связанного с его антигеном, для идентификации контактных остатков.

[0050] Альтернативно, два антитела имеют один и тот же эпитоп, если все

аминокислотные мутации в антигене, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого (при условии, что такие мутации не вызывают глобального изменения в структуре антигена). Два антитела имеют перекрывающиеся эпитопы, если некоторые аминокислотные мутации, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого антитела.

[0051] Конкуренцию между антителами можно определить с использованием анализа, в котором тестируемое антитело ингибирует специфическое связывание эталонного антитела с общим антигеном (см., например, Junghans et al., Cancer Res. 50: 1495, 1990). Тестируемое антитело конкурирует с эталонным антителом, если избыток тестируемого антитела ингибирует связывание эталонного антитела.

[0052] Антитела, идентифицированные в конкурентном анализе (конкурирующие антитела), включают антитела, которые связываются с тем же эпитопом, что и эталонное антитело, и антитела, которые связываются с соседним эпитопом, достаточно проксимально к эпитопу, связываемому эталонным антителом для возникновения стерических затруднений. Антитела, идентифицированные в конкурентном анализе, также включают те, которые косвенно конкурируют с эталонным антителом, вызывая конформационные изменения в целевом белке, тем самым предотвращая связывание эталонного антитела с эпитопом, отличным от того, который связывается тестируемым антителом.

[0053] Эффекторная функция антитела относится к функции, вносимой Fc-областью Ig. Такими функциями могут быть, например, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (ADCC), антитело-зависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) или комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC). На такую функцию может влиять, например, связывание Fc-области с Fc-рецептором на иммунной клетке с фагоцитарной или литической активностью или связывание Fc-области с компонентами системы комплемента. Как правило, эффект(эффекты), опосредуемый Fc-связывающими клетками или компонентами комплемента, приводит к ингибированию и/или истощению клеток-мишеней LIV1. Fc-области антител могут рекрутировать клетки, экспрессирующие Fc-рецептор (FcR), и совмещать их с клетками-мишенями, покрытыми антителами. Клетки, экспрессирующие поверхностный FcR для IgG, включая FcγRIII (CD16), FcγRII (CD32) и FcγRI (CD64), могут действовать как эффекторные клетки для разрушения IgG-покрытых клеток. Такие эффекторные клетки включают моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и эозинофилы. Задействование FcγR посредством IgG активирует ADCC или ADCP. ADCC опосредуется CD16+ эффекторными клетками посредством секреции мембранных порообразующих белков и протеаз, в то время как фагоцитоз опосредуется CD32+ и CD64+ эффекторными клетками (см. Fundamental Immunology, 4th ed., Paul ed., Lippincott-Raven, N.Y., 1997, главы 3, 17 и 30; Uchida et al., J. Exp. Med. 199:1659-69, 2004; Akewanlop et al., Cancer Res., 61:4061-65, 2001; Watanabe et al., Breast Cancer Res. Treat. 53: 199-207, 1999).

[0054] В дополнение к ADCC и ADCP, Fc-области связанных с клеткой антител также могут активировать классический путь комплемента, вызывая CDC. C1q системы комплемента связывается с Fc-областями антител, когда они образуют комплексы с антигенами. Связывание C1q с антителами, связанными с клеткой, может инициировать каскад событий, включающий протеолитическую активацию C4 и C2 с образованием конвертазы C3. Расщепление C3 до C3b C3-конвертазой позволяет активировать терминальные компоненты комплемента, включая C5b, C6, C7, C8 и C9. В совокупности эти белки образуют поры мембранно-атакующего комплекса на покрытых антителами клетках. Эти поры нарушают целостность клеточной мембраны, убивая клетку-мишень (см. Immunobiology, 6th ed., Janeway et al., Garland Science, NY, 2005, Chapter 2).

[0055] Термин «антителозависимая клеточная цитотоксичность», или “ADCC”, относится к механизму индукции гибели клеток, который зависит от взаимодействия покрытых антителами клеток-мишеней с иммунными клетками, обладающими литической активностью (также называемыми эффекторными клетками). Такие эффекторные клетки включают естественные клетки-киллеры, моноциты/макрофаги и нейтрофилы. Эффекторные клетки прикрепляются к Fc-области Ig, связанной с клетками-мишенями, через их антигенсвязывающие сайты. Гибель покрытой антителом клетки-мишени происходит в результате активности эффекторных клеток. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело IgG1 по изобретению опосредует равную или повышенную ADCC по сравнению с исходным антителом и/или по сравнению с анти-LIV1 антителом IgG3.

[0056] Термин «антителозависимый клеточный фагоцитоз», или «ADCP», относится к процессу, при котором покрытые антителами клетки интернализируются, полностью или частично, фагоцитирующими иммунными клетками (например, макрофагами, нейтрофилами и/или дендритными клетками), которые связываются с Fc-областью Ig. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело IgG1 по изобретению опосредует равный или повышенный ADCP по сравнению с исходным антителом и/или по сравнению с анти-LIV1 антителом IgG3.

[0057] Термин «комплемент-зависимая цитотоксичность», или «CDC», относится к механизму индукции гибели клеток, при котором Fc-область антитела, связанного с мишенью, активирует серию ферментативных реакций, завершающихся образованием отверстий в мембране клетке-мишени.

[0058] Как правило, комплексы антиген-антитело, такие как комплексы на покрытых антителами клетках-мишенях, связывают и активируют компонент комплемента C1q, который, в свою очередь, активирует каскад комплемента, приводящий к гибели клетки-мишени. Активация комплемента может также приводить к отложению компонентов комплемента на поверхности клетки-мишени, что способствует ADCC путем связывания рецепторов комплемента (например, CR3) на лейкоцитах.

[0059] “Цитотоксический эффект” относится к истощению, элиминации и/или уничтожению клетки-мишени. “Цитотоксическое средство” относится к соединению,

которое оказывает цитотоксическое действие на клетку, тем самым опосредуя истощение, элиминацию и/или уничтожение клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическое средство конъюгировано с антителом или вводится в комбинации с антителом. Подходящие цитотоксические средства описаны ниже.

[0060] “Цитостатический эффект” относится к ингибированию пролиферации клеток. “Цитостатическое средство” относится к соединению, которое оказывает цитостатическое действие на клетку, тем самым опосредуя ингибирование роста и/или размножения определенного типа клеток и/или субпопуляции клеток. Подходящие цитостатические средства описаны ниже.

[0061] Термин «пациент» или «субъект» включает людей и других млекопитающих, таких как приматы, кролики, крысы, мыши и т.п., а также их трансгенные виды, которые получают либо профилактическое, либо терапевтическое лечение.

[0062] Термин «эффективное количество» в контексте лечения LIV1-экспрессирующего заболевания путем введения анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (например, LIV1-ADC), как описано в настоящей заявке, относится к количеству такого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, достаточному для ингибирования возникновения или ослабления одного или нескольких симптомов LIV1-связанного заболевания (например, LIV1-экспрессирующего рака). Эффективное количество антитела вводят по «эффективной схеме». Термин «эффективная схема» относится к комбинации количества вводимого антитела и частоты введения, адекватной для осуществления профилактического или терапевтического лечения заболевания (например, профилактического или терапевтического лечения LIV1-экспрессирующего рака).

[0063] Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобряемый регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей. Термин «фармацевтически совместимый ингредиент» относится к фармацевтически приемлемому разбавителю, адъюванту, эксципиенту или носителю, с которым сформулировано анти-LIV1 антитело (например, LIV1-ADC).

[0064] Фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям. Примеры солей включают сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат). Фармацевтически приемлемая соль может также включать дополнительную молекулу, такую как, например, ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион.

Противоионом может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. 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.

[0065] «Терапия на основе платины» относится к лечению средством на основе платины. «Средство на основе платины» относится к молекуле или композиции, включающей молекулу, содержащую координационный комплекс, содержащий химический элемент платину и используемый в качестве химиотерапевтического средства. Средства на основе платины обычно ингибируют синтез ДНК, а некоторые обладают алкилирующей активностью. Средства на основе платины включают те, которые в настоящее время используются как часть режима химиотерапии, те, которые в настоящее время находятся в разработке, и те, которые могут быть разработаны в будущем.

[0066] Если из контекста не следует иное, когда значение выражается как «около» X или «приблизительно» X, указанное значение X должно пониматься как точное до ±10%.

[0067] Сольваты в контексте изобретения представляют собой такие формы соединений по изобретению, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии за счет координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых координация происходит с водой. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления сольваты в контексте настоящего изобретения представляют собой гидраты.

II. Анти-LIV1 антитела, антигенсвязывающие фрагменты и конъюгаты антитело-лекарственное средство

[0068] Настоящее изобретение относится к выделенным рекомбинантным и/или синтетическим антителам человека, приматов, грызунов, млекопитающих, химерным, гуманизированным и/или CDR-привитым антителам и их антигенсвязывающим фрагментам и конъюгатам антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), а также к композициям и молекулам нуклеиновых кислот, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере часть одной молекулы антитела. Настоящее изобретение также включает, но не ограничивается этим, способы получения и применения таких нуклеиновых кислот и антител, включая диагностические и терапевтические композиции, способы и устройства. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления обеспечиваются гуманизированные анти-LIV1 антитела IgG1. В других иллюстративных вариантах осуществления обеспечиваются конъюгаты гуманизированного анти-LIV1 антитела IgG1 с лекарственным средством.

[0062] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает конъюгат

антитело-лекарственное средство для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство включает антитело, конъюгированное с ауристатином. В некоторых вариантах осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин. В некоторых вариантах осуществления монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E.

[0070] Если не указано иное, конъюгат анти-LIV1-антитело-лекарственное средство (т.е. LIV1-ADC) включает антитело, специфическое к человеческому белку LIV1, конъюгированное с цитотоксическим средством.

[0071] SGN-LIV1A представляет собой гуманизированное анти-LIV1 антитело (также называемое hLIV22), которое конъюгировано с монометилауристатином E (MMAE) через протеаза-расщепляемый линкер (т.е. валин-цитруллиновый линкер). При связывании с экспрессирующей LIV1 клеткой SGN-LIV1A интернализуется и высвобождает MMAE, который разрушает микротубулин и индуцирует апоптоз. SGN-LIV1A также известен как ладиратузумаб ведотин.

[0072] SGN-LIV1A включает гуманизированную форму мышиного антитела BR2-22a, описанного в патенте США № 9228026. Способы получения антитела SGN-LIV1A также раскрыты в патенте США № 9228026, который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

[0073] Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи SGN-LIV1A представлена в настоящей заявке как SEQ ID NO: 1. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи SGN-LIV1A представлена в настоящей заявке как SEQ ID NO: 2. Синтез и конъюгация линкера-лекарственного средства vcMMAE (показан ниже; также обозначаемый как 1006) также описаны в патенте США № 9228026 и патентной публикации США № 2005/0238649, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки для всех целей.

Таблица 1

HCVR SGN-LIV1A (SEQ ID NO: 1)

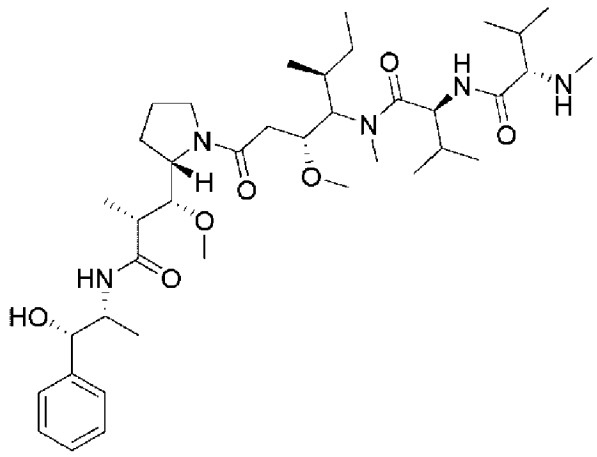
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Thr Ile Glu Asp Tyr
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Gly Pro Lys Phe
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala Val His Asn Ala His Tyr Gly Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

Таблица 2

LCVR SGN-LIV1A (SEQ ID NO: 2)

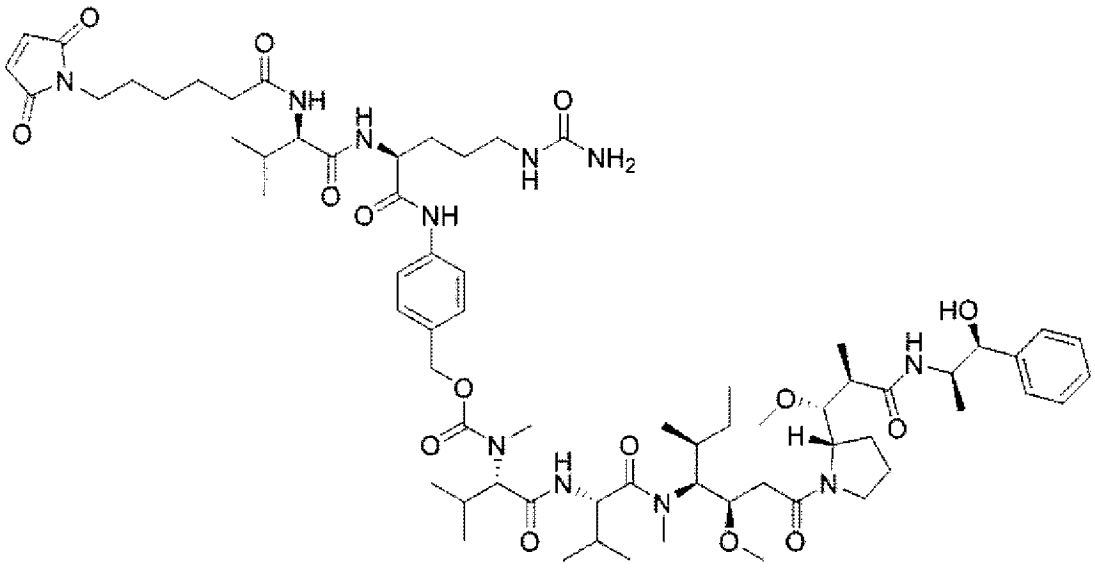
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
Arg

[0074] В соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления, LIV1-ADC включает монометилауристатин E (MMAE) (PubChem CID: 53297465):



MMAE

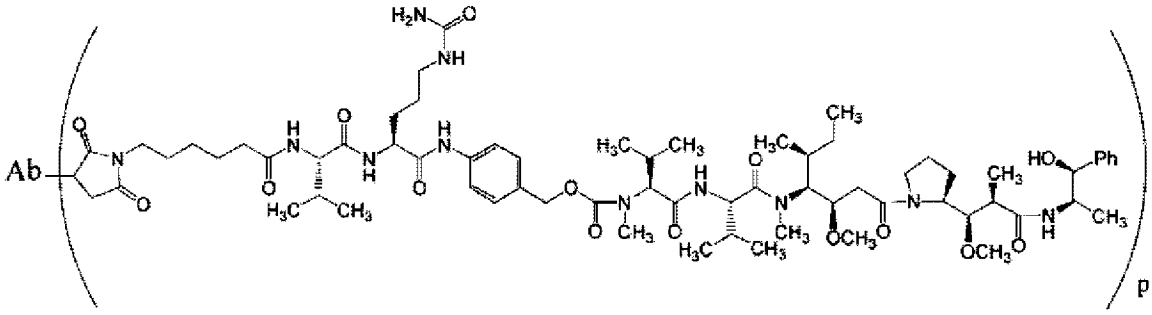
[0075] В соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления, LIV1-ADC включает vcMMAE, конъюгированный с ним. vcMMAE представляет собой конъюгат лекарственное средство-линкер для ADC с сильной противоопухолевой активностью, включающий антимитотическое средство, MMAE, связанное через лизосомально расщепляемый дипептид валин-цитруллин (vc):



vcMMAE.

Патент США № 9228026 раскрывает способы конъюгирования vcMMAE с hLIV22.

[0076] Конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC) в соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления представлен ниже.



[0077] В соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления, обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC), представленный выше, где Ab может включать анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, hLIV22), и где p может представлять собой любое целое число от около 1 до около 8. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC), представленный выше, где Ab может включать анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, hLIV22), и где p имеет значение 1, представляя отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, равное 1. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC), представленный выше, где Ab может включать анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, hLIV22), и где p имеет значение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, представляя отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту (также известное как “Отношение лекарственного средства к антителу” или “DAR”), равное 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, соответственно. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-

ADC), представленный выше, где отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC), представленный выше, где Ab может включать анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, hLIV22), и где p имеет значение 4, представляя отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, равное 4. Соответственно, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления обеспечивается конъюгат vcMMAE-антитело (например, LIV1-ADC), представленный выше, где отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту равно 4.

[0078] SGN-LIV1A можно вводить субъектам на уровне, который ингибирует рост раковых клеток, в то же время является переносимым для субъекта.

[0079] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает CDR-области из HCVR, представленной как SEQ ID NO: 1, и/или CDR-области из LCVR, представленной как SEQ ID NO: 2. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает HCVR, представленную как SEQ ID NO: 1, и/или an LCVR, представленную как SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает HCVR/LCVR пару SEQ ID NO: 1/SEQ ID NO: 2. В других вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает HCVR, которая имеет гомологию или идентичность по меньшей мере около 80% (например, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) с SEQ ID NO: 1, и/или включает LCVR, которая имеет гомологию или идентичность по меньшей мере около 80% (например, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) с SEQ ID NO: 2.

[0080] Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты и конъюгаты антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, анти-LIV1 антитела или LIV1-ADC), могут экспрессироваться в модифицированной форме. Например, область дополнительных аминокислот, особенно заряженных аминокислот, может быть добавлена к N-концу антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгатов антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) для улучшения стабильности и персистентности в клетке-хозяине во время очистки или во время последующей обработки и хранения. Кроме того, пептидные фрагменты могут быть добавлены к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, или к конъюгатам антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) по настоящему изобретению для облегчения очистки. Такие области могут быть удалены перед окончательным получением молекулы антитела или по меньшей мере одного ее фрагмента. Такие способы описаны во многих стандартных лабораторных руководствах, таких как Sambrook, см. выше; Ausubel, et al., ed., Current Protocols In Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1987-2001).

[0081] Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты или конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, анти-LIV1 антитела, или LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, обычно связывают антиген-мишень (например, LIV1) с равновесной константой связывания около ≦1 мкМ, например около ≦100 нМ, около ≦10 нМ или около ≦1 нМ, как измерено с использованием стандартных анализов связывания, например анализа связывания на основе Biacore.

[0082] Молекулы антител по настоящему изобретению могут быть охарактеризованы относительно эталонного анти-LIV1 антитела, например BR2-22a. Антитело BR2-22a описано в патенте США 8591863 и коммерчески доступно из Американской коллекции типовых культур.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство

[0083] В некоторых вариантах осуществления антитела по изобретению (например, анти-LIV1 антитела) могут быть конъюгированы с лекарственным средством для образования конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC). Типичным антителом анти-LIV1-ADC является SGN-LIV1A. Конкретные ADC могут содержать цитотоксические средства (например, химиотерапевтические средства), пролекарство-превращающие ферменты, радиоактивные изотопы или соединения, или токсины (эти фрагменты в совокупности называются терапевтическим средством). Например, ADC может быть конъюгирован с цитотоксическим средством, таким как химиотерапевтическое средство, или токсином (например, цитостатическим или цитоцидным средством, таким как, например, абрин, рицин A, экзотоксин Pseudomonas или дифтерийный токсин). Примеры подходящих классов цитотоксических средств включают, например, вещества, связывающие малую бороздку ДНК, ингибиторы репликации ДНК, сенсибилизаторы химиотерапии, ДНК-алкилирующие средства и ингибиторы тубулина. Другие иллюстративные классы цитотоксических средств включают антрациклины, ауристатины, камптотецины, дуокармицины, этопозиды, майтансиноиды и алкалоиды барвинка. Некоторые примеры цитотоксических средств включают ауристатины (например, ауристатин T, ауристатин E, AFP, монометилауристатин F (MMAF), липофильный монометилаурстатин F, монометилауристатин E (MMAE)), вещества, связывающие малую бороздку ДНК (например, энедиины и лекситропсины), дуокармицины, таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), алкалоиды барвинка, ингибитор никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPTi), тубулизин M, доксорубицин, морфолино-доксорубицин и цианоморфолино-доксорубицин.

[0084] Цитотоксическое средство может представлять собой химиотерапевтическое средство, такое как, например, доксорубицин, паклитаксел, мелфалан, алкалоиды барвинка, метотрексат, митомицин C или этопозид. Такое средство также может представлять собой аналог CC-1065, калихимицин, майтансин, аналог доластатина 10, ризоксин или палитоксин.

[0085] Цитотоксическое средство также может представлять собой ауристатин.

Ауристатин может представлять собой производное ауристатина E, например, сложный эфир, образованный между ауристатином E и кетокислотой. Например, можно осуществить взаимодействие ауристатина E с параацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием AEB и AEVB, соответственно. Другие типичные ауристатины включают ауристатин T, AFP, MMAF и MMAE. Синтез и структура различных ауристатинов описаны, например, в US 2005-0238649 и US 2006-0074008.

[0086] Цитотоксическое средство может представлять собой вещество, связывающееся с малой бороздкой ДНК. (См., например, патент США № 6130237). Например, вещество, связывающееся с малой бороздкой, может представлять собой соединение CBI или ендиин (например, калихеамицин).

[0087] Цитотоксическое или цитостатическое средство может представлять собой антитубулиновое средство. Примеры антитубулиновых средств включают таксаны (например, Taxol® (паклитаксел), Taxotere® (доцетаксел)), T67 (Tularik), алкилоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин) и ауристатины (например, ауристатин E, AFP, MMAF, MMAE, AEB, AEVB). Другие подходящие антитубулиновые средства включают, например, производные баккатина, аналоги таксана (например, эпотилон A и B), нокодазол, колхицин и колцимид, эстрамустин, криптофизины, цемадотин, майтансиноиды, комбретастатины, дискодермоид и элеутробин.

[0088] Цитотоксическое средство может представлять собой майтансиноид, другую группу антитубулиновых средств (например, DM1, DM2, DM3, DM4). Например, майтансиноид может представлять собой майтансин или майтансин, содержащий линкер для лекарственного средства, такой как DM-1 или DM-4 (ImmunoGen, Inc.; см. также Chari et al., 1992, Cancer Res.).

[0089] ADC может быть конъюгирован с пролекарство-превращающим ферментом. Пролекарство-превращающий фермент может быть рекомбинантно слит с антителом или химически конъюгирован с ним посредством известных способов. Примерами пролекарство-превращающих ферментов являются карбоксипептидаза G2, бета-глюкуронидаза, пенициллин-V-амидаза, пенициллин-G-амидаза, β-лактамаза, β-глюкозидаза, нитроредуктаза и карбоксипептидаза A.

[0090] Методы конъюгации терапевтических средств с белками и, в частности, с антителами, хорошо известны. (См., например, Alley et al., Current Opinion in Chemical Biology 2010 14: 1-9; Senter, Cancer J., 2008, 14(3): 154-169.) Терапевтическое средство может быть конъюгировано таким образом, что снижается его активность, если только оно не отщепляется от антитела (например, путем гидролиза, протеолитического расщепления или расщепляющим агентов). В некоторых аспектах терапевтическое средство присоединяют к антителу с использованием расщепляемого линкера, который чувствителен к расщеплению во внутриклеточной среде LIV1-экспрессирующей раковой клетки, но по существу нечувствителен к внеклеточной среде, так что конъюгат

отщепляется от антитела, когда оно интернализуется LIV1-экспрессирующей раковой клеткой (например, в эндосомальной, или, например, благодаря чувствительности к pH или чувствительности к протеазе, в лизосомальной среде или в кавеолярной среде). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство также может быть присоединено к антителу посредством нерасщепляемого линкера.

[0091] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления ADC может включать линкерную область между цитотоксическим или цитостатическим средством и антителом. Как отмечалось выше, типично линкер может расщепляться во внутриклеточных условиях, таким образом, расщепление линкера освобождает терапевтическое средство от антитела во внутриклеточной среде (например, внутри лизосомы, или эндосомы, или кавеолы). Линкер может быть, например, пептидильным линкером, который расщепляется внутриклеточной пептидазой или протеазой, включая лизосомальную или эндосомальную протеазу. Расщепляющие агенты могут включать катепсины B и D и плазмин (см., например, Dubowchik and Walker, Pharm. Therapeutics 83:67-123, 1999). Наиболее типичными являются пептидильные линкеры, которые расщепляются ферментами, присутствующими в LIV1-экспрессирующих клетках. Например, можно использовать пептидильный линкер, расщепляемый тиол-зависимой протеазой катепсин-B, которая в высокой степени экспрессируется в раковой ткани (например, линкер, включающий пептид Phe-Leu или Val-Cit).

[0092] Расщепляемый линкер может быть pH-чувствительным, т.е. чувствительным к гидролизу при определенных значениях pH. Как правило, pH-чувствительный линкер гидролизуется в кислотных условиях. Например, можно использовать кислотолабильный линкер, который гидролизуется в лизосоме (например, гидразон, семикарбазон, тиосемикарбазон, цис-аконитамид, ортоэфир, ацеталь, кеталь и т.п.). (См., например, патенты США № 5122368; 5824805; 5622929; Dubowchik and Walker, Pharm. Therapeutics 83:67-123, 1999; Neville et al., Biol. Chem. 264: 14653-14661, 1989). Такие линкеры относительно стабильны в условиях нейтрального pH, например в крови, но нестабильны при pH ниже 5,5 или 5,0, приблизительном pH лизосомы.

[0093] Другие линкеры расщепляются в восстанавливающих условиях (например, дисульфидный линкер). Дисульфидные линкеры включают те, которые могут быть образованы с использованием SATA (N-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат), SPDP (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат), SPDB (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)бутират) и SMPT (N-сукцинимидил-оксикарбонил-альфа-метил-альфа-(2-пиридил-дитио)толуол), SPDB и SMPT. (См., например, Thorpe et al., Cancer Res. 47:5924-5931, 1987; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C.W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. См. также патент США № 4880935.)

[0094] Линкер также может представлять собой малонатный линкер (Johnson et al., Anticancer Res. 15: 1387-93, 1995), малеимидобензоильный линкер (Lau et al., Bioorg-Med-Chem. 3: 1299-1304, 1995) или 3'-N-амидный аналог (Lau et al., Bioorg-Med-Chem. 3: 1305-

12, 1995).

[0095] Линкер также может быть нерасщепляемым линкером, таким как малеимидо-алкиленовый или малеимидо-арильный линкер, который непосредственно присоединен к терапевтическому средству и высвобождается в результате протеолитического расщепления антитела.

[0096] Как правило, линкер по существу не чувствителен к внеклеточной среде, что означает, что не более чем около 20%, типично не более чем около 15%, более типично не более чем около 10% и еще более типично не более чем около 5%, не более чем около 3% или не более чем около 1% линкеров в образце ADC расщепляются, когда ADC присутствует во внеклеточной среде (например, в плазме). Является ли линкер по существу нечувствительным к внеклеточной среде, можно определить, например, путем инкубации независимо с плазмой как (a) ADC («образец ADC»), так и (b) равного молярного количества неконъюгированного антитела или терапевтического средства («контрольный образец») в течение заданного периода времени (например, в течение 2, 4, 8, 16 или 24 часов), а затем сравнения количества неконъюгированного антитела или терапевтического средства, присутствующего в образце ADC, с количеством, присутствующим в контрольном образце, как можно измерить, например, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[0097] Линкер также может способствовать клеточной интернализации, например, когда он конъюгирован с терапевтическим средством (т.е. в условиях присутствия конъюгата линкер-терапевтическое средство, являющегося фрагментом ADC или производного ADC, как описано в настоящей заявке). Альтернативно, линкер может способствовать интернализации в клетке, когда он конъюгирован как с терапевтическим средством, так и с антителом (т.е. в условиях ADC, описанного в настоящей заявке).

[0098] Антитело (например, анти-LIV1 антитело) может быть конъюгировано с линкером через гетероатом антитела. Эти гетероатомы могут присутствовать в антителе в его естественном состоянии или могут быть введены в антитело (например, анти-LIV1 антитело). В некоторых аспектах антитело (например, анти-LIV1 антитело) будет конъюгировано с линкером через атом серы цистеинового остатка. Способы конъюгации линкера и фрагментов линкер-лекарственное средство с антителами известны в данной области.

[0099] Примеры конъюгатов антитело-лекарственное средство включают конъюгаты антитело-лекарственное средство на основе ауристатина, что означает, что лекарственный компонент представляет собой лекарственное средство ауристатин. Ауристатины связывают тубулин, препятствуют динамике микротрубочек, ядерному и клеточному делению и обладают противораковой активностью. Обычно конъюгат антитело-лекарственное средство на основе ауристатина включает линкер между лекарственным средством на основе ауристатина и антителом (например, анти-LIV1 антителом). Линкер может представлять собой, например, расщепляемый линкер (например, пептидильный линкер) или нерасщепляемый линкер (например, линкер,

высвобождаемый при деградации антитела). Ауристатины включают MMAF и MMAE. Синтез и структура иллюстративных ауристатинов описаны в патентах США № 7659241, 7498298, 7968687 и в патентных публикациях США №№ 2009/0111756 и 2009/0018086, каждый из этих документов включен в настоящую заявку посредством ссылки полностью и для всех целей.

[0100] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) и могут иметь число групп лекарственного средства на антитело от около 1 до около 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, анти-LIV1 антитело) могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием ADC и могут иметь число групп лекарственного средства на антитело от около 2 до около 5. В некоторых вариантах осуществления число групп лекарственного средства на антитело составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть конъюгированы с лекарственным средством с образованием ADC и имеют отношение число групп лекарственного средства на антитело около 4. В некоторых вариантах осуществления среднее число групп лекарственного средства на антитело в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет от около 1 до около 8. В некоторых вариантах осуществления среднее число групп лекарственного средства на одно антитело в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет около 4. Способы определения количества групп лекарственного средства в расчете на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для ADC хорошо известны специалистам в данной области.

III. Терапевтические применения

[0101] Изобретение обеспечивает способы лечения рака. При раке клетки экспрессируют LIV1. В одном аспекте изобретение обеспечивает применение гуманизированных анти-LIV1 антител и их антигенсвязывающих фрагментов или конъюгатов (например, конъюгатов анти-LIV1-антитело-лекарственное средство (анти-LIV1-ADC)) для лечения рака, такого как солидные опухоли, такие как, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например, рак предстательной железы и меланома).

[0102] В контексте настоящей заявки термины «субъект» и «пациент» относятся к организмам, подлежащим лечению способами по настоящему изобретению. Такие организмы предпочтительно включают, но не ограничиваются этим, млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, псовых, кошек и т.п.) и более предпочтительно включают людей. В контексте настоящей заявки термины «лечить», «лечение» и «осуществление лечения» включают любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.п. или облегчению его симптома,

например, к уменьшению количества раковых клеток, уменьшению размера опухоли, снижению скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижению скорости метастазирования опухоли или роста опухоли.

[0103] Положительные терапевтические эффекты при раке можно измерить несколькими способами (см. W. A. Weber, J. Null. Med. 50:1S-10S (2009); Eisenhauer et al., см. выше). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления ответ на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) оценивают с использованием критериев RECIST 1.1. В некоторых вариантах осуществления лечение, достигаемое терапевтически эффективным количеством, представляет собой любое из частичного ответа (PR), полного ответа (CR), выживаемости без прогрессирования (PFS), выживаемости без заболевания (DFS), объективного ответа (OR) или общей выживаемости (OC). Схема введения описанной терапии, которая эффективна для лечения онкологического больного, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст и масса тела пациента, а также от способности терапии вызывать противораковый ответ у субъекта. Хотя вариант осуществления способа лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению может быть неэффективен для достижения положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, он должен быть эффективным для статистически значимого числа субъектов, что определяется любым статистическим тестом, известным в данной области, таким как t-критерий Стьюдента, критерий хи-квадрат, U-критерий Манна и Уитни, критерий Крускала-Уоллиса (H-критерий), критерий Йонкхиера-Терпстра и критерий Уилкоксона.

[0104] «Критерии ответа RECIST 1.1», используемые в настоящем изобретении, означают определения, представленные в Eisenhauer et al., E.A. et al., Eur. J Cancer 45:228-247 (2009) для целевых поражений или нецелевых поражений, в зависимости от ситуации, в которой измеряется ответ.

[0105] «Опухоль» применительно к субъекту, у которого диагностирован или подозревается рак (например, рак предстательной железы или меланома), относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или массе ткани любого размера.

[0106] «Опухолевое бремя», также называемое «опухолевой нагрузкой», относится к общему количеству опухолевой ткани, распределенной по всему организму. Опухолевая нагрузка относится к общему количеству раковых клеток или общему размеру опухоли (опухолей) по всему организму, включая лимфатические узлы и костный мозг. Опухолевая нагрузка может быть определена различными способами, известными в данной области, такими как, например, измерение размеров опухоли (опухолей) при удалении у субъекта, например, с использованием штангенциркуля или, когда опухоль находится в организме, с использованием методов визуализации, например, УЗИ, сканирования костей, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0107] Термин «размер опухоли» относится к общему размеру опухоли, который

можно измерить как длину и ширину опухоли. Размер опухоли можно определить различными способами, известными в данной области, такими как, например, измерение размеров опухоли (опухолей) при ее удалении у субъекта, например, с помощью штангенциркуля, или, когда опухоль находится в организме, с использованием методов визуализации, например, сканирования костей, УЗИ, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0108] В контексте настоящей заявки, термин “эффективное количество” относится к количеству соединения (например, анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство), достаточному для достижения благоприятного или желаемого результата. Эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) можно вводить с использованием одного или более введений, применений или доз, и предполагается, что оно не должно ограничиваться конкретной композицией или путем введения. Как правило, терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,2 мг/кг до 3,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления максимальная доза составляет около 100 мг, около 125 мг, около 200 мг или около 250 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 2,8 мг/кг, при максимальной дозе около 100 мг, около 125 мг, около 200 мг или около 250 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 3,0 мг/кг массы тела субъекта, при этом максимальная доза составляет около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,75 мг/кг до 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 0,5 мг/кг до 3,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) находится в диапазоне от 1,0 мг/кг до 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически

эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство

(например, LIV1-ADC) составляет 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляет 2,5 мг/кг массы тела субъекта. Вводимая доза может варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и способ и путь его введения; возраст, состояние здоровья и масса тела реципиента; тип и степень заболевания или показания, подлежащего лечению, природа и выраженность симптомов, тип сопутствующего лечения, частота введения препарата и желаемый эффект. Начальная доза может быть увеличена до значения выше верхнего уровня, чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или тканях. Альтернативно, начальная доза может быть меньше оптимальной дозы, а суточную дозу можно постепенно увеличивать в ходе курса лечения. Частота введения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как путь введения, величина дозы, период полужизни антител в сыворотке и заболевание, которое лечат. Частота введения может составлять, например, один раз в день, один раз в неделю, один раз в две недели и один раз в три недели. Получение композиций лекарственных средств на основе моноклональных антител известно обычным специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело лиофилизируют, а затем восстанавливают в забуференном солевом растворе во время введения.

[0109] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят пациенту, который не достиг продолжительного ответа после предшествующей терапии (например, после неудачного или неэффективного лечения с использованием системной противораковой терапии, отличной от антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC)), т.е. который уже принимал противораковое лечение.

[0110] В некоторых вариантах осуществления лекарственный препарат, включающий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанный выше, может быть представлен в виде жидкой лекарственной формы или получен путем восстановления лиофилизированного порошка стерильной водой для инъекций перед применением.

[0111] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) примерно раз в неделю, примерно раз в две недели, примерно раз в три недели или примерно раз в месяц.

[0112] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата

антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 2,5 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 21 дня (± 2 дня) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее чем около 200 мг раз в 3 недели.

[0113] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 1,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее чем около 100 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее чем около 200 мг раз в неделю.

[0114] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее чем около 125 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее чем около 200 мг раз в неделю.

[0115] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 2,5 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 21 дня (± 2 дня) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной примерно 250 мг раз в 3 недели. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной 250 мг раз в 3 недели. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 200 мг и меньше или равной примерно 250 мг раз в 3 недели, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг раз в 3 недели, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах

осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноrрастим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0116] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 1,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной примерно 200 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной 200 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной примерно 100 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной 100 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 80 мг и меньше или равной примерно 100 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 80 мг и меньше или равной 100 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноrрастим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0117] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата

антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе около 1,25 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной примерно 200 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной 200 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной примерно 125 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе менее или равной 125 мг раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 100 мг и меньше или равной примерно 125 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 100 мг и меньше или равной 125 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноградстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0118] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) примерно раз в неделю, примерно раз в две недели, примерно раз в три недели или примерно раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 200 мг и меньше или равна примерно 250 мг раз в 3 недели (Q3W) или раз в 21 день (Q21D), субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 200 мг и меньше или равна 250 мг, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF

вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноградстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0119] В некоторых вариантах осуществления схема введения будет включать введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) в дозе от около 0,5 мг/кг до около 2,0 мг/кг массы тела субъекта с интервалами около 7 дней (± 1 день) на протяжении всего курса лечения.

[0120] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей из около 0,5 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 0,6 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 0,7 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 0,75 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 0,8 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 0,9 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,0 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,1 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,2 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,25 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,3 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,4 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,5 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,6 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,67 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,7 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,75 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,8 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), около 1,9 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день) и около 2,0 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, менее чем около 200 мг раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день).

[0121] В конкретном варианте осуществления изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в дозе, выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 0,6 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 0,7 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 0,75 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 0,8 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 0,9 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,0 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,1 мг/кг

массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,2 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,25 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,3 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,4 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,5 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,6 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,67 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,7 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,75 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,8 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), 1,9 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день) и 2,0 мг/кг массы тела раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день), и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, менее чем около 200 мг раз в неделю или раз в 7 дней (± 1 день).

[0122] В конкретном варианте осуществления изобретения анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого лекарственного препарата в дозе, выбранной из группы, состоящей из около 0,5 мг/кг массы тела раз в три недели (Q3W, Q3wk) или раз в 21 дней (Q21D), около 1,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 1,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,8 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 3,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 3,2 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, или около 3,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, менее чем около 200 мг Q3W или Q21D.

[0123] В конкретном варианте осуществления изобретения анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого лекарственного препарата в дозе, выбранной из группы, состоящей из около 0,5 мг/кг массы тела раз в три недели (Q3W) или раз в 21 дней (Q21D), около 1,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 1,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 2,8 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 3,0 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, около 3,2 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, или около 3,5 мг/кг массы тела Q3W или Q21D, и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, доза меньше или равная примерно 250 мг Q3W или Q21D. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 200 мг и меньше или равна примерно 250 мг Q3W или Q21D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна 200 мг и меньше или равна 250 мг Q3W или Q21D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В

некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0124] В конкретном варианте осуществления изобретения анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого лекарственного препарата в дозе, выбранной из группы, состоящей из около 0,25 мг/кг массы тела раз в неделю (Q1W, Q1wk) или раз в 7 дней (Q7D), около 0,50 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 0,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,0 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,25 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, или около 1,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, менее чем около 100 мг Q1W или Q7D, или менее чем около 125 мг Q1W или Q7D, или менее чем около 200 мг Q1W или Q7D.

[0125] В конкретном варианте осуществления изобретения анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят субъекту в виде жидкого лекарственного препарата в дозе, выбранной из группы, состоящей из около 0,25 мг/кг массы тела раз в неделю (Q1W) или раз в 7 дней (Q7D), около 0,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 0,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,0 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,25 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, около 1,5 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, или около 1,75 мг/кг массы тела Q1W или Q7D, и максимальных эквивалентов любой из этих доз, таких как, например, доза менее или равная примерно 100 мг Q1W или Q7D, или менее чем около 125 мг Q1W или Q7D, или менее чем около 200 мг Q1W или Q7D. В некоторых вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 80 мг и меньше или равна примерно 100 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 80 мг и меньше или равна 100 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 100 мг и меньше или равна примерно 125 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, если доза больше или равна примерно 100 мг и меньше или равна 125 мг Q1W или Q7D, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ленограстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0126] В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) обеспечивается в дозировке около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 191 мг, около 192 мг, около 193 мг, около 194 мг, около 195 мг, около 196 мг, около 197 мг, около 198 мг, около 199 мг или около 200 мг. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) обеспечивается в дозировке менее чем около 200 мг, например, в дозе около 200 мг, в дозе около 199 мг, около 198 мг, около 197 мг, около 196 мг, около 195 мг, около 190 мг, около 185 мг, около 180 мг, около 175 мг, около 170 мг, около 165 мг, около 160 мг, около 155 мг, около 150 мг, около 145 мг, около 140 мг, около 135 мг, около 130 мг, около 125 мг, около 120 мг, около 115 мг, около 110 мг, около 105 мг, около 100 мг, около 90 мг, около 80 мг, около 75 мг, около 60 мг, около 50 мг, около 40 мг, около 30 мг, около 25 мг, около 20 мг или около 10 мг.

[0127] В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) обеспечивается в дозировке около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 245 мг или около 250 мг. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) обеспечивается в дозировке менее или равной примерно 250 мг, например, около 250 мг, около 245 мг, около 240 мг, около 235 мг, около 230 мг, около 225 мг, около 220 мг, около 215 мг, около 210 мг, около 205 мг, около 200 мг, около 195 мг, около 190 мг, около 185 мг, около 180 мг, около 175 мг, около 170 мг, около 165 мг, около 160 мг, около 155 мг, около 150 мг, около 145 мг, около 140 мг, около 135 мг, около 130 мг, около 125 мг, около 120 мг, около 115 мг, около 110 мг, около 105 мг, около 100 мг, около 90 мг, около 80 мг, около 75 мг, около 60 мг, около 50 мг, около 40 мг, около 30 мг, около 25 мг, около 20 мг или около 10 мг.

[0128] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака в клетке, ткани, органе, у животного или пациента. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения солидной опухоли у человека. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения рака предстательной железы у человека. В конкретном иллюстративном варианте осуществления рак предстательной железы является местнораспространенным или метастатическим. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления настоящее

изобретение обеспечивает способ лечения меланомы у человека. В конкретном иллюстративном варианте осуществления меланома является местнораспространенной или метастатической.

[0129] В некоторых вариантах осуществления будут осуществлять парентеральное введение субъекту, например путем внутривенной (в/в) инфузии, лекарственного препарата, включающего анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC).

[0130] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят в виде монотерапии. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят в комбинации с трастузумабом. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA4 антитело, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A, ипилимумаба и тремелимумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб.

[0131] В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение рака предстательной железы или меланомы. В некоторых вариантах осуществления субъект не отвечал на лечение (*например,* у субъекта произошло прогрессирование заболевания во время лечения). В некоторых вариантах осуществления субъект имел рецидив после лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта произошло прогрессирование заболевания после лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение, которое ранее получал субъект, было отличным от анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в настоящей заявке.

[0132] Некоторые виды рака предстательной железы или меланом показывают обнаруживаемые уровни LIV1, измеренные либо на уровне белка (например, иммуноанализ с использованием одного из проиллюстрированных антител), либо на уровне мРНК. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы или меланома демонстрируют повышенные уровни LIV1 по сравнению с незлокачественной тканью или клетками того же типа, например, клетками или тканями предстательной железы или кожи того же пациента. В других вариантах осуществления рак предстательной железы или меланома демонстрируют аналогичные уровни LIV1 по сравнению с незлокачественными клетками рака предстательной железы или меланомы того же типа, например, от того же пациента.

[0133] Примерный уровень белка LIV1 в клетках рака предстательной железы или

меланомы, поддающихся лечению, составляет 5000-150000 белков LIV1 на клетку, хотя можно лечить рак, связанный с более высокими или низкими уровнями. Необязательно, у субъекта при раке предстательной железы или меланоме измеряют уровни LIV1 (например, уровни белка LIV1) перед осуществлением лечения. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют LIV1.

A. *Рак предстательной железы*

[0134] Рак предстательной железы представляет собой форму рака, которая развивается в предстательной железе. Во всем мире рак предстательной железы является вторым по распространенности раком. Это пятая по значимости причина смерти мужчин от рака. В 2018 году он был диагностирован у 1,2 миллиона человек и стал причиной 359000 смертей. Клетки рака предстательной железы могут распространяться, отделяясь от опухоли предстательной железы. Они могут перемещаться по кровеносным сосудам или лимфатическим узлам, чтобы достичь других частей тела. После распространения раковые клетки могут прикрепляться к другим тканям и расти, образуя новые опухоли, вызывая повреждения там, куда они попадают. Во многих случаях ведется активное наблюдение или выжидательная тактика. Другие методы лечения могут включать комбинацию хирургии, лучевой терапии, гормональной терапии или химиотерапии. Химиотерапевтическое противораковое средство доцетаксел используется для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC) со средним преимуществом в выживаемости от 2 до 3 месяцев. Химиотерапией второй линии является кабазитаксел. Комбинация бевацизумаба, доцетаксела, талидомида и преднизона оказывается эффективной при лечении CRPC. Иммунотерапевтическое лечение сипулейцелом-Т при CRPC увеличивает выживаемость на четыре месяца. Гормональная терапия второй линии абиратероном увеличивает выживаемость на 4,6 месяца. Энзалутамид является еще одним гормональным препаратом второй линии с преимуществом в выживаемости пять месяцев. И абиратерон, и энзалутамид в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с CRPC, которые ранее не получали химиотерапию. Необходимы более эффективные лечения этих пациентов с местнораспространенным или системным заболеванием.

[0135] Изобретение обеспечивает способы лечения рака предстательной железы с использованием анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанных в настоящей заявке. В одном аспекте анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, предназначены для применения в способе лечения рака предстательной железы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку по шкале ECOG (Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 0 по шкале ECOG. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 1 по шкале ECOG. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал химиотерапевтического лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал радиоизотопную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение не более чем одной линией таргетной терапии, направленной на андрогеновые рецепторы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одной линией таргетной терапии, направленной на андрогеновые рецепторы. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечения таргетной терапией, направленной на андрогеновые рецепторы. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, выбрана из группы, состоящей из абиратерона ацетата, энзалутамида, апалутамида и даролутамида. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, представляет собой абиратерона ацетата. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, представляет собой энзалутамид. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, представляет собой апалутамид. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, представляет собой даролутамид. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал химиотерапевтического лечения метастатического рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъект не имеет мутацию BRCA. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах

осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак на поздней стадии представляет собой стадию 3 или стадию 4 рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак. В некоторых вариантах осуществления рак является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартное лечение рака, и предшествующее лечение было неэффективным. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA4 антитело, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A, ипилимумаба и тремелимумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб. В конкретном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

B. *Меланома*

[0136] Меланома, также известная как злокачественная меланома, представляет собой тип рака кожи, который развивается из пигмент-продуцирующих клеток, известных как меланоциты. Меланомы обычно возникают на коже, но редко могут возникать во рту, кишечнике или глазах (увеальная меланома). У женщин они чаще всего возникают на ногах, а у мужчин - на спине. Около 25% меланом развиваются из родинок. Изменения в родинке, которые могут указывать на меланому, включают увеличение размера, неровные края, изменение цвета, зуд или повреждение кожи. Лечение обычно заключается в удалении хирургическим путем. У пациентов с немного более крупным раком можно проверить близлежащие лимфатические узлы на распространение (метастазирование). Большинство людей излечиваются, если распространения не произошло. Для тех, у кого меланома распространилась, иммунотерапия, биологическая терапия, лучевая терапия или химиотерапия могут улучшить выживаемость. При лечении пятилетняя выживаемость в Соединенных Штатах составляет 99% среди пациентов с локализованным заболеванием, 65%, когда заболевание распространилось на лимфатические узлы, и 25% среди пациентов с отдаленным распространением. Меланома является самым опасным видом

рака кожи. Во всем мире в 2012 году выявлено 232000 новых случаев. В 2015 году насчитывалось 3,1 миллиона человек с активным заболеванием, в результате которого погибло 59800 человек. Австралия и Новая Зеландия имеют самые высокие показатели меланомы в мире. Также высокие показатели наблюдаются в Северной Европе и Северной Америке, в то время как в Азии, Африке и Латинской Америке она встречается реже. В США меланома встречается примерно в 1,6 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Существует четыре основных типа меланомы: поверхностно-распространяющаяся меланома, узловая меланома, злокачественная лентиго-меланома и акрально-лентигинозная меланома. Химиотерапевтические препараты, такие как дакарбазин, были основой лечения метастатической меланомы с момента одобрения FDA в 1975 году, однако его эффективность с точки зрения выживаемости никогда не была доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. Таргетная терапия с использованием малых молекул также используется для лечения меланомы. Основными лечениями являются ингибиторы BRAF, C-Kit и NRAS. Ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб и дабрафениб, а также ингибитор MEK траметиниб являются наиболее эффективными одобренными препаратами для лечения BRAF-положительной меланомы. Терапевтическая комбинация дабрафениба и траметиниба имеет 3-летнюю PFS 23% и 5-летнюю PFS 13%.

[0137] Изобретение обеспечивает способы лечения меланомы с использованием анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанных в настоящей заявке. В одном аспекте анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, предназначены для применения в способе лечения меланомы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку по шкале ECOG (Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 0 по шкале ECOG. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет оценку 1 по шкале ECOG. В некоторых вариантах осуществления меланома является метастатической. В некоторых вариантах осуществления меланома является местнораспространенной неоперабельной меланомой. В некоторых вариантах осуществления меланома является местнораспространенной. В некоторых вариантах осуществления меланома является неоперабельной. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал лечения цитотоксическими химиотерапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал не более 2 системных терапий для лечения прогрессирующего заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал системной терапии прогрессирующего заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал 1 предшествующую системную терапию прогрессирующего заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал 2 предшествующие системные терапии прогрессирующего заболевания. В некоторых вариантах

осуществления меланома представляет собой кожную злокачественную меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой поверхностно-распространяющуюся меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой поверхностную узловую меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой злокачественную лентиго-меланому. В некоторых вариантах осуществления меланома представляет собой акрально-лентигинозная меланома. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение не более чем одной линией предшествующей цитотоксической терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не получал предшествующей цитотоксической терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одной линией предшествующей цитотоксической терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал анти-PD-L1 или анти-PD-1 терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал анти-PD-L1 терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал анти-PD-1 терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение ипилимумабом. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ипилимумабом в комбинации с анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет мутацию BRAF. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором BRAF перед лечением анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором BRAF. В некоторых вариантах осуществления субъекта лечили ингибитором MEK в комбинации с ингибитором BRAF. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак на поздней стадии представляет собой стадию 3 или стадию 4 рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак. В некоторых вариантах осуществления рак является неоперабельным. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее получал стандартное лечение рака и предшествующее лечение было неэффективным. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-

лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят в виде монотерапии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанные в настоящей заявке, вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA4 антитело, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A, ипилимумаба и тремелимумаба. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб. В конкретном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

C. *Нежелательные явления*

[0138] В одном аспекте способ лечения рака, такого как солидные опухоли, например, местнораспространенные или метастатические солидные опухоли (например, рак предстательной железы и меланома), с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), приводит к развитию у субъекта одного или более нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке, субъект

получает лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивирующую реакцию, связанную с инфузией, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистаминное средство, ацетаминофен и/или кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным терапевтическим средством является вспомогательный фактор роста (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [G-CSF]).

[0139] В одном аспекте субъект, которого лечат с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), имеет риск развития одного или более нежелательных явлений. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 стадии. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В некоторых из любых вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке, субъект получает лечение дополнительным терапевтическим средством для предотвращения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивирующую реакцию, связанную с инфузией, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистаминное средство, ацетаминофен и/или кортикостероид. В некоторых вариантах осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным терапевтическим средством является вспомогательный фактор роста (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [G-CSF]).

D. *Результат лечения*

[0140] В одном аспекте способ лечения солидной опухоли, например рака

предстательной железы или меланомы, с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), описанных в настоящей заявке, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей рака (например, рака предстательной железы или меланомы), частоту объективных ответов, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, уровень простатспецифического антигена (PSA), продолжительность ответа PSA, PSA-PFS или любую их комбинацию. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей рака, (например, рака предстательной железы или меланомы). В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уменьшенный размер опухоли. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой стабильное заболевание. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частичный ответ. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой полный ответ. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частоту объективных ответов. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой продолжительность ответа. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой время до ответа. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой выживаемость без прогрессирования. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой общую выживаемость. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уровень PSA. В одном варианте осуществления один или более терапевтических эффектов представляет собой регрессию рака.

[0141] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанных в настоящей заявке, *например,* LIV1-ADC, может включать следующие критерии (Критерии RECIST 1.1):

	Категория	Критерии
Основанные на целевых поражениях	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфоузлы должны иметь уменьшение короткой оси до < 10 мм.
	Частичный ответ (PR)	≥ 30% уменьшение суммы наибольших диаметров (LD) целевых поражений по сравнению с суммой LD на исходном уровне.

	Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать как PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать как PD, беря для сравнения наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	≥ 20% (и≥5 мм) увеличение суммы LD целевых поражений, беря для сравнения наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных во время испытания, или появление одного или нескольких новых поражений.
Основанные на нецелевых поражениях	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухлеаого маркера. Все лимфатические узлы должны быть непатологических размеров (< 10 мм по короткой оси).
	SD	Сохранение одного или нескольких нецелевых поражений или/и поддержание уровня опухолевого маркера выше нормы.
	PD	Появление одного или нескольких новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[0142] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящей заявке, эффективность лечения с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке, например LIV1-ADC, оценивают путем измерения частоты объективных ответов. В некоторых вариантах осуществления частота объективных ответов представляет собой долю пациентов с уменьшением размера опухоли на заданную величину и за минимальный период времени. В некоторых вариант осуществления частота объективных ответов основана на RECIST v1.1. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 20%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 30%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 40%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 50%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 60%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 70%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 85%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 90%. В одном варианте осуществления частота

объективных ответов составляет по меньшей мере около 95%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 98%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 99%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 20%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 30%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 40%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 50%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 60%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 70%-80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 80%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 85%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 95%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 98%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет по меньшей мере 99%. В одном варианте осуществления частота объективных ответов составляет 100%.

[0143] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, представленных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке, например LIV1-ADC, оценивают путем измерения размера опухоли, происходящей из рака (*например,* рака предстательной железы или меланомы). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей из рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 10%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 20%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 30%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли,

происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 40%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 50%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 60%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 70%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 85%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 90%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 95%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 98%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере около 99%. В одном варианте 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 сравнению с размером опухоли, происходящей рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 10%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 20%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 30%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 40%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 50%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 60%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 70%-80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 80%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 85%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 95%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 98%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на по меньшей мере 99%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на 100%. В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей

из рака, измеряют методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряют методом компьютерной томографии (КТ). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряют методом позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ). В одном варианте осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряют ультразвуковым методом.

[0144] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), промотирует регрессию опухоли, происходящей из рака (например, рака предстательной железы или меланомы). В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 10% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 20% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 30% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 40% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 50% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 60% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 70% - около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 85%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 90%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 95%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 98%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере около 99%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует 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 сравнению с размером опухоли, происходящей рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 10%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 20%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 30%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 40%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 50%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 60%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 70%-80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 80%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 85%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 95%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 98%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на по меньшей мере 99%. В одном варианте осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует на 100%. В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли методом компьютерной томографии (КТ). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли методом позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ). В одном варианте осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли ультразвуковым методом.

[0145] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения времени выживания без прогрессирования после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по

меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около одного года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около двух лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около трех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около четырех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования 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 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей

мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

[0146] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около одного года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей

заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около двух лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около трех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около четырех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость 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 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект

демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

[0147] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения продолжительности ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около одного года после введения анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около двух лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на анти-LIV1 антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около трех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около четырех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), 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 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

[0148] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения уровня PSA у субъекта, стадающего раком предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 10% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 15% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 20% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 25% по сравнению с

уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 30% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 35% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 40% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 45% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 50% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 55% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 60% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 65% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 70% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 75% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления уровень PSA уменьшается на по меньшей мере около 80% по сравнению с уровнем PSA до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство,

описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

[0149] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования PSA после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования PSA определяют как время от начала испытываемого лечения до первого проявления прогрессирования PSA или смерти, в зависимости от того, что случится раньше. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование PSA определяют у субъектов, страдающих раком предстательной железы, у которых отклонение PSA от исходного уровня проявляется как повышение на ≥25% и по меньшей мере 2 нг/мл относительно самого низкого уровня, что подтверждается вторым значением PSA по меньшей мере через 3 недели. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование PSA определяют у субъектов, страдающих раком предстательной железы, у которых отклонение PSA от исходного уровня проявляется как повышение на 25% (по меньшей мере 2 нг/мл) выше исходного уровня, что подтверждается вторым значением PSA по меньшей мере через 3 недели. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около одного года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около двух лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около трех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около четырех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA 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 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере одного года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей мере пять лет

после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

[0150] В одном варианте осуществления способов или применений или продукта для применений, описанных в настоящей заявке, ответ на лечение с использованием антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), оценивают путем измерения продолжительности ответа PSA на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около одного года после введения анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около двух лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-

лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около трех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около четырех лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), 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 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере 6 месяцев после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере один год после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере два года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата

антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере три года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере четыре года после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа PSA на анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), составляет по меньшей мере пять лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC).

IV. Фармацевтические композиции и лекарственные формы

[0151] Для терапевтического применения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) комбинируют с фармацевтически приемлемым носителем. В контексте настоящей заявки термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает буферы, носители и эксципиенты, подходящие для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с разумным соотношением польза/риск. Носитель(носители) должен быть «приемлемым» в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами композиции и не быть вреным для реципиента. Фармацевтически приемлемые носители включают буферы, растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники.

[0152] Соответственно, композиции антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) по настоящему изобретению могут включать по меньшей мере один из любых подходящих эксципиентов, таких как, но не ограничиваясь этим, разбавитель, связующее вещество, стабилизатор, буферы, соли, липофильные растворители, консервант, адъювант и т.п. Предпочтительны фармацевтически приемлемые эксципиенты. Неограничивающие примеры и способы получения таких стерильных растворов хорошо известны в данной области техники, например, но не ограничиваясь этим, описанные в Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, Pa.) 1990.

Фармацевтически приемлемые носители, которые подходят для способа введения, растворимости и/или стабильности композиции молекулы антитела, фрагмента или варианта, могут быть выбраны обычным образом, как хорошо известно в данной области техники или как описано в настоящей заявке.

[0153] Подходящие фармацевтические эксципиенты и/или добавки для использования в композициях молекул антител в соответствии с изобретением известны в данной области техники, например, те, которые описаны в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 19th ed., Williams & Williams, (1995), и в "Physician's Desk Reference," 52nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998).

[0154] Фармацевтические композиции, содержащие антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC), раскрытые в настоящей заявке, могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым подходящим способом. Фармацевтическая композиция должна быть сформулирована таким образом, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. Примерами путей введения являются внутривенное (в/в), внутрикожное, ингаляционное, чрескожное, местное, через слизистую оболочку и ректальное введение. Предпочтительным путем введения моноклональных антител является внутривенное вливание. Полезные композиции могут быть получены способами, известными в области фармацевтики. Например, см. указанный выше Remington's Pharmaceutical Sciences (1990). Компоненты композиции, подходящие для парентерального введения, включают стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как EDTA; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза.

[0155] Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Носитель должен быть стабилен в условиях производства и хранения и должен быть защищен от микроорганизмов. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси.

[0156] Фармацевтические композиции предпочтительно стерильны. Стерилизацию можно осуществить любым подходящим способом, например, фильтрацией через стерильные фильтрационные мембраны. Если композиция лиофилизирована, стерилизацию фильтрованием можно осуществить до или после лиофилизации и восстановления.

[0157] Композиции по изобретению могут быть в различных формах. Такие формы

включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии и липосомы. Конкретная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. В иллюстративных вариантах осуществления представленные композиции находятся в форме растворов для инъекций или инфузий. Примером введения является парентеральное введение (например, внутривенное, подкожное, внутриглазное, интраперитонеальное, внутримышечное). В иллюстративном варианте осуществления препарат вводят путем внутривенной инфузии или инъекции. В другом предпочтительном варианте осуществления препарат вводят путем внутримышечной или подкожной инъекции.

[0158] Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые в настоящей заявке, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, подкожную, интраартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интравитреальную, интракардиальную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную инъекцию, ингаляционное введение, подкожную, субкутикулярную, интраартикулярную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

[0159] Иллюстративные дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) составляют около 0,5 мг/кг массы тела субъекта, около 0,75 мг/кг массы тела субъекта, около 1,0 мг/кг массы тела субъекта, около 1,25 мг/кг массы тела субъекта, около 1,5 мг/кг массы тела субъекта, около 1,67 мг/кг массы тела субъекта, около 1,75 мг/кг массы тела субъекта, около 2,0 мг/кг массы тела субъекта, около 2,25 мг/кг массы тела субъекта, около 2,5 мг/кг массы тела субъекта, около 2,75 мг/кг массы тела субъекта или около 2,8 мг/кг массы тела субъекта. В конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 0,75 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 1,5 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 1,67 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 1,75 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 2,0 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 2,25 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 2,5 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте

осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 2,75 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 2,8 мг/кг массы тела субъекта. В другом конкретном варианте осуществления максимальная иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 100 мг на цикл. В другом конкретном варианте осуществления максимальная иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 125 мг на цикл. В другом конкретном варианте осуществления максимальная иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 200 мг на цикл. В другом конкретном варианте осуществления максимальная иллюстративная доза LIV1-ADC составляет около 250 мг на цикл.

[0160] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в три недели.

[0161] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 250 мг, раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 250 мг, раз в три недели.

[0162] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 100 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 100 мг, раз в неделю.

[0163] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 125 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 125 мг, раз в неделю.

[0164] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в неделю.

[0165] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 200 мг, раз в неделю.

[0166] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 250 мг, раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 2,5 мг/кг, при максимальной дозе около 250 мг, раз в три недели. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или

равной примерно 200 мг и меньше или равной примерно 250 мг раз в три недели, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг раз в три недели, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноrрастим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0167] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 100 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,0 мг/кг, при максимальной дозе около 100 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 80 мг и меньше или равной примерно 100 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 80 мг и меньше или равной 100 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноrрастим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0168] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 125 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят внутривенную дозу около 1,25 мг/кг, при максимальной дозе около 125 мг, раз в неделю. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 100 мг и меньше или равной примерно 125 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления,

если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 100 мг и меньше или равной 125 мг раз в неделю, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноградстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0169] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе около 0,75 мг/кг массы тела раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе около 1,0 мг/кг массы тела раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе около 1,25 мг/кг массы тела раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе около 1,5 мг/кг массы тела раз в 7 дней (± 1 день). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту вводят LIV1-ADC в дозе около 1,67 мг/кг массы тела раз в 7 дней (± 1 день).

[0170] В некоторых иллюстративных вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной примерно 200 мг и меньше или равной примерно 250 мг, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления, если анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) применяют в дозе больше или равной 200 мг и меньше или равной 250 мг, субъекту дополнительно вводят G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF вводят профилактически. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой рекомбинантный человеческий G-CSF. В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой филграстим (NEUPOGEN®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой ПЭГ-филграстим (NEULASTA®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой леноградстим (GRANOCYTE®). В некоторых вариантах осуществления G-CSF представляет собой tbo-филграстим (GRANIX®).

[0171] Настоящее изобретение обеспечивает набор, включающий упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, включающий раствор по меньшей мере одного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) с предписанными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе. Концентрация консерванта, используемого в

композиции, представляет собой концентрацию, достаточную для получения противомикробного эффекта. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и их легко может определить специалист в данной области.

[0172] Для введения антител или их антигенсвязывающмх фрагментов или конъюгата антитело-лекарственное средство субъекту можно использовать различные системы доставки. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) осуществляют путем внутривенной инфузии.

[0173] Любую из композиций, описанных выше, можно хранить в жидкой или замороженной форме, и их, необязательно, подвергают процессу консервации. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные выше, являются лиофилизированными, т.е. их подвергают лиофилизации. В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные выше, подвергают процессу консервации, например, лиофилизации, а затем восстанавливают подходящей жидкостью, например водой. “Лиофилизированная” означает, что композиция подвергалась сушке замораживанием в вакууме. Лиофилизацию типично осуществляют замораживанием определенной композиции таким образом, что растворенные вещества отделяются от растворителя(растворителей). Растворитель затем удаляется сублимацией (т.е. первичная сушка) и затем десорбцией (т.е. вторичная сушка).

[0174] Композиции по настоящему изобретению можно использовать со способами, описанными в настоящей заявке, или с другими способами для лечения заболевания. Композиции антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC) можно дополнительно разбавить перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть разбавлены физиологическим раствором и храниться в пакетах для внутривенного вливания или шприцах до введения субъекту. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы для лечения рака, такого как LIV1-экспрессирующий рак, у субъекта включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, еженедельной дозы фармацевтической композиции, включающей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство (например, LIV1-ADC).

V. Готовые изделия и наборы

[0175] В другом аспекте обеспечивается готовое изделие или набор, который включает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). Готовое изделие или набор может также включать инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), в способах по изобретению. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления готовое изделие или набор включает инструкции по применению анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), в способах для лечения рака (*например,* рака предстательной железы или меланомы) у субъекта, включающих введение субъекту эффективного количества анти-LIV1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента или конъюгата антитело-лекарственное средство, описанного в настоящей заявке (например, LIV1-ADC). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой местнораспространенный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, описанный в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, описанную в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0176] Готовое изделие или набор также может включать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутыли, флаконы (*например,* двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы) и пробирки. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию.

[0177] Готовое изделие или набор также может включать этикетку или листок-вкладыш, которые находятся на контейнере или связаны с ним и могут содержать инструкции по восстановлению и/или применению композиции. Этикетка или листок-вкладыш также могут указывать, что композиция полезна или предназначена для подкожного, внутривенного (*например,* внутривенной инфузии) или другого пути введения для лечения рака, например, рака предстательной железы или меланомы, как описано в настоящей заявке, у субъекта. Контейнер, содержащий композицию, может представлять собой одноразовый или многоразовый флакон, что позволяет многократно вводить восстановленную композицию. Готовое изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Готовое изделие или набор могут дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши с инструкциями по применению.

[0178] Представленное готовое изделие или набор необязательно дополнительно включает контейнер, включающий второй лекарственный препарат, при этом анти-LIV1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), представляют собой первый лекарственный препарат, и такое изделие или набор дополнительно включает инструкции на этикетке или листке-вкладыше по лечению субъекта вторым лекарственным препаратом, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-вкладыш указывает, что первый и второй лекарственные препараты следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-

вкладыш указывает, что первый лекарственный препарат следует вводить до введения второго лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-вкладыш указывает, что второй лекарственный препарат следует вводить до введения первого лекарственного препарата.

[0179] Представленное готовое изделие или набор необязательно дополнительно включает контейнер, включающий второй лекарственный препарат, при этом второй лекарственный препарат предназначен для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC), представляют собой первый лекарственный препарат, и такое изделие или набор дополнительно включает инструкции на этикетке или листке-вкладыше для лечения субъекта вторым лекарственным препаратом, в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-вкладыш указывает, что первый и второй лекарственные препараты следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-вкладыш указывает, что первый лекарственный препарат следует вводить до введения второго лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления этикетка или листок-вкладыш указывает, что второй лекарственный препарат следует вводить до введения первого лекарственного препарата.

[0180] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или конъюгат антитело-лекарственное средство, описанные в настоящей заявке (например, LIV1-ADC) присутствуют в контейнере в виде лиофилизированного порошка. В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного вещества. Если фармацевтический препарат вводят путем инъекции, ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором может, например, необязательно предоставляться как часть набора, чтобы ингредиенты можно было смешать перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или несколько различных обычных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., как будет очевидно специалистам в данной области. В набор также могут быть включены печатные инструкции в виде вкладышей или этикеток, содержащих указания, касающиеся количества компонентов, которые следует вводить, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

[0181] В различных разделах описания, если композиции и наборы описываются как содержащие или включающие определенные компоненты, или если процессы и способы описываются как имеющие или включающие определенные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции и наборы по настоящему изобретению, которые по существу состоят из, или состоят из, перечисленных

компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые состоят по существу из, или состоят из, указанных технологических стадий и стадий способа.

[0182] Специалистам в данной области техники будет очевидно, что возможны другие подходящие модификации и адаптации описанных способов с использованием подходящих эквивалентов, не выходя за рамки вариантов осуществления, раскрытых в настоящей заявке. Хотя выше представлено подробное описание некоторых вариантов осуществления, они будут более понятны со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения. Все патенты, патентные заявки и ссылочные документы, описанные в настоящей заявке, полностью включены в качестве ссылки для всех целей.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: II фаза испытаний ладиратузумаба ведотина при прогрессирующем раке предстательной железы и меланоме

[0183] Ладиратузумаб ведотин (LV) представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, включающий нацеленный на LIV1 человеческий моноклональный иммуноглобулин, конъюгированный через протеаза-расщепляемый валин-цитруллиновый линкер с лекарственным средством монометилауристатином E (MMAE), аналогом доластатина 10. Доластатины и ауристатины относятся к классу химиотерапевтических средств, которые действуют как разрушающие микротрубочки средства.

[0184] В этом исследовании оценивают эффективность, безопасность и переносимость 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг ладиратузумаба ведотина у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы или меланомой. У пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы или меланомой, у которых заболевание прогрессировало после первой и последующих линий лечения, имеется существенная неудовлетворенная потребность в терапии, которая может значимым образом улучшить их прогноз. Рак предстательной железы и меланома являются представляющими интерес кандидатами для лечения ладиратузумабом ведотином на основании характеристик, показанных в следующей таблице.

Таблица 3

Характеристики меланомы и рака предстательной железы

Основные факторы, которые необходимо учитывать	Меланома	Предстательная железа
Экспрессия LIV1	67-92%	99-100%
Роль LIV1 в прогрессировании и метастазировании рака	Нет данных	+
Чувствительность к MMAE ADC	- (ETBR, GV)	- (PSMA, STEAP1, SLC44A)
Прогнозируемая чувствительность к MMAE	+	+

Чувствительность к алкалоидам барвинка	-	-
Чувствительность к эрибулину/майтансину	Нет данных	Нет данных
Предшествующее применение ингибитора микротрубочек	Нет	1L гормонорезистентный
Размер популяции	17k	49k
Разработка терапии первой линии	++	-

[0185] Несколько MMAE ADC были оценены при раке предстательной железы и меланоме, в основном по схеме Q3W. Анти-PSMA, анти-SLC44A4, анти-STEAP1 и анти-тканевой фактор ADC были протестированы при метастатическом раке предстательной железы и показали частоту объективных ответов в диапазоне от 0% до 10%. Анти-ETBR и анти-gpNNB ADC были протестированы при меланоме и показали частоту объективных ответов 11%.

Методы

[0186] Это глобальное открытое многоцентровое исследование предназначено для оценки безопасности, переносимости и активности ладиратузумаба ведотина для лечения некоторых видов рака предстательной железы и меланомы. Приемлемыми пациентами являются пациенты в возрасте не менее 18 лет с нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим раком. Пациенты включены в одну из 2 когорт в зависимости от типа опухоли, включая рак предстательной железы и меланому. Не будет предварительного отбора пациентов по биомаркерам на основании экспрессии LIV1.

[0187] Всем подходящим пациентам ладиратузумаб ведотин вводят в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии в День 1 каждого 7-дневного цикла (Q1W). Дозирование основано на массе тела субъекта, измеряемой в каждом цикле. Максимальная доза составит 200 мг на инфузию. Ответ оценивают через каждые 7 недель (± 7 дней) в течение первых 24 недель и через каждые 12 недель (± 7 дней) в дальнейшем. Для рака предстательной железы исследователь использует PCWG3 (Рабочая группа 3 по клиническим исследованиям рака предстательной железы)-модифицированные критерии RECIST версии 1.1 для оценки ответов, что касается первичных и вторичных конечных точек, а также прогрессирования. Для меланомы исследователь использует RECIST v1.1 для оценки ответов, что касается первичных и вторичных конечных точек, а также прогрессирования. Объективные ответы подтверждаются повторными сканированиями через 4-6 недель после первого докуменально подтвержденного ответа. Для пациентов с раком предстательной железы необходимо выполнить сканирование костей для оценки заболевания на исходном уровне. У субъектов с раком предстательной железы уровень простатспецифического антигена (PSA) также будет оцениваться через каждые 3 недели (±3 дня) до окончания лечения и через каждые 12 недель (±7 дней) после этого. Ответ PSA определяют как снижение от исходного уровня PSA по меньшей мере на 50%, подтвержденное через ≥3 недели. Оценку изображений (сканирование костей/КТ/МРТ)

будут осуществлять через каждые 8-9 недель (±3 дня) в течение первых 24 недель, а затем через каждые 12 недель (±7 дней). Безопасность будут оценивать на протяжении всего исследования, а тяжесть нежелательных явлений (AE) будут оценивать с использованием общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE), версия 5.

[0188] Первичный анализ исследования будут осуществлять отдельно для каждой когорты после наблюдения всех получавших лечение субъектов в когорте в течение по меньшей мере 6 месяцев или после выбывания субъектов из исследования, в зависимости от того, что наступит раньше. Первичная конечная точка эффективности подтвержденной ORR в соответствии с RECIST v1.1 будет оцениваться для каждой когорты на основе полной выборки для анализа (FAS), включающей всех субъектов, получивших любое количество исследуемого лечения. Для каждой когорты будет обеспечена точечная оценка ORR и 90% точные доверительные интервалы (CI) с использованием метода Клоппера-Пирсона.

[0189] Промежуточные анализы нецелесообразности будут осуществлять отдельно для каждой когорты после того, как по меньшей мере 12 субъектов данной когорты пройдут лечение и будут подходящими для оценки эффективности после исходного уровня. Для определения критериев нецелесообразности будет использоваться байесовский подход к прогнозированию вероятности. Во время каждого промежуточного анализа будет рассчитываться прогнозируемая вероятность успеха (PPoS). PPoS <10% указывает на то, что маловероятно, что в конце исследования ORR будет лучше, чем частота ответов при использовании современного стандарта лечения, учитывая промежуточный результат. На основании данных эффективности и безопасности, вместе с PpoS, испытание для когорты может быть досрочно прекращено спонсором.

[0190] Критерии включения и критерии исключения для пациентов, отбираемых для испытания, показаны в Таблице 4.

Таблица 4

Перечень критериев включения и исключения

Критерии включения	1. Возраст не менее 18 лет или возраст совершеннолетия в соответствии с местным законодательством, в зависимости от того, что старше. 2. Поддающееся измерению заболевание в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя. • Минимум одно безузловое поражение ≥10 мм в наибольшем диаметре из необлученной области; или • Поражение лимфатических узлов ≥15 мм в наименьшем диаметре из необлученной области • Если целевое поражение(поражения) расположены только в ранее облученной области, субъект может быть зачислен только в том случае, если было продемонстрировано прогрессирование поражения «в поле» и после одобрения медицинского наблюдателя от спонсора 3. Оценка общего состояния 0 или 1 по шкале ECOG (Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) 4. Следующие базовые лабораторные данные: • абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ≥1500/мкл,

	оцененное по меньшей мере через 2 недели после поддержки фактором роста, если применимо • количество тромбоцитов ≥100 × 10^9/л, оцененное по меньшей мере через 2 недели после трансфузии продуктов крови, если применимо • гемоглобин (≥8,0 г/дл), оцененный по меньшей мере через 2 недели после трансфузии продуктов крови и/или поддержки фактором роста, если применимо • сывороточный билирубин ≤1,5 × верхняя граница нормы или прямой билирубин ≤3 × верхняя граница нормы у субъектов с диагнозом синдрома Жильбера • расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥30 мл/мин/1,73 м2 с использованием уравнения исследования «Модификация диеты при заболеваниях почек» (MDRD), если применимо. • аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) ≤1,5 × верхняя граница нормы (при наличии метастазов в печени допускается ≤3 × верхняя граница нормы) 5. Субъекты детородного возраста, при следующих условиях: a. Должен быть отрицательный результат теста сыворотки или мочи на беременность (минимальная чувствительность 25 мМЕд/мл или эквивалентных единиц бета-хорионического гонадотропина человека [β-hCG]) за 3 дня до первой дозы LV. Субъекты с ложноположительными результатами и документально подтвержденным отсутствием беременности имеют право на участие. b. Должны согласиться не пытаться забеременеть во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата. c. Должны согласиться не кормить грудью и не сдавать яйцеклетки, начиная с момента дачи информированного согласия и в продолжение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата. d. В случае сексуальной активности, которая может привести к беременности, необходимо постоянно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции, начиная с момента дачи информированного согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата. 6. Субъекты, которые могут зачать ребенка, при следующих условиях: a. Должен согласиться не сдавать сперму, начиная с момента дачи информированного согласия и в течение всего периода исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения исследуемого препарата. b. В случае сексуальной активности с субъектом детородного возраста таким образом, который может привести к беременности, необходимо постоянно использовать 2 высокоэффективных метода контрацепции, начиная с момента дачи информированного согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после последней дозы исследуемого препарата c. В случае сексуальной активности с бременененным или кормящим субъектом, должен постоянно использовать один из 2 вариантов контрацепции, начиная с момента дачи информированного

	согласия и на протяжении всего исследования, а также в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата. 7. Необходим доступный и адекватный архивный исходный образец опухоли. Если архивный исходный образец опухоли недоступен, может быть представлен свежий образец биопсии, если это возможно с медицинской точки зрения, или следует связаться с медицинским наблюдателем для рассмотрения этого требования. Фиксированные в формалине блоки, залитые парафином (FFPE), и пункционная игла или эксцизионная биопсия метастатического очага являются предпочтительными. 8. Рецидивирующий, местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы или меланома, при которых предыдущие линии системного лечения оказались неэффективными, как указано, и которые не являются кандидатами на стандартную терапию. • **Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC)** i. Должен иметь гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному предстательной железы: a. Субъекты с компонентами мелкоклеточной или нейроэндокринной гистологии исключаются. ii. Должен иметь метастатическое кастрационно-резистентное заболевание: a. Кастрационно-резистентное определяется как прогрессирующее заболевание после адекватной медикаментозной или хирургической (двусторонняя орхиэктомия) кастрации и тестостерона <50 нг/дл (<2,0 нМ). iii. Должно пройти ≥28 дней между прекращением терапии, направленной на рецепторы андрогенов, и началом исследуемого лечения; iv. Должен пройти не более 1 предшествующей линии терапии, нацеленной на рецепторы андрогенов (например, абиратерона ацетат, энзалутамид, апалутамид или даролутамид) при метастатическом кастрационно-чувствительном раке предстательной железы (CSPC) или CRPC; v. Отсутствие предшествующей цитотоксической химиотерапии при метастатическом CRPC: a. Для субъектов, получавших цитотоксическую химиотерапию для лечения CSPC, должно пройти по меньшей мере 6 месяцев между последней дозой химиотерапии и началом исследуемого лечения; b. Не более 1 предшествующей линии цитотоксической химиотерапии для лечения CSPC vi. Субъекты с измеримым и неизмеримым заболеванием в соответствии с PCWG3 имеют право на участие, если соответствуют следующим критериям: a. Минимальный начальный уровень PSA ≥1,0 нг/мл; b. Субъекты с поддающимся измерению заболеванием мягких тканей должны иметь признаки поддающегося измерению заболевания мягких тканей в соответствии с критериями PCWG3. Ранее нормальные (<1,0 см) лимфатические узлы должны были увеличиться на ≥5 мм по короткой оси, чтобы считаться прогрессирующими; c. Субъекты с не поддающимся измерению заболеванием

	(зачисление после промежуточного анализа, и не более 15 субъектов в целом) должны иметь задокументированное повышение уровня PSA или появление нового поражения в соответствии с PCWG3: • Прогрессирование уровня PSA, определяемое двумя повышениями уровня PSA по сравнению с предыдущим референтным значением (всего не менее 3 значений PSA) с интервалом ≥1 неделя между каждой оценкой, при этом значение PSA при скрининге должно быть ≥1 нг/мл, ИЛИ • Прогрессирование заболевания костей определяется двумя или более новыми поражениями при сканировании костей. vii. Субъекты с известными мутациями гена рака груди (BRCA) исключаются; viii. Отсутствие предшествующей радиоизотопной терапии или лучевой терапии ≥30% костного мозга. • **Меланома** i. Наличие гистологически или цитологически подтвержденной злокачественной меланомы кожи; a. Субъекты с мукозальной, акральной или увеальной меланомой исключаются. ii. Должна быть местно-распространенная неоперабельная или метастатическая стадия заболевания; iii. Должен иметь измеримое заболевание: a. Поражения, которые ранее подвергались внутриочаговой терапии, включая талимоген лагерпарепвек (T-VEC), не считаются измеримыми; b. Субъекты с метастазами, ограниченными кожей (метастазы только в кожу), исключаются. iv. Должен иметь прогрессирующее заболевание после анти-PD(L)1 терапии: a. Допускается предшествующая терапия ипилимумабом; b. Мог получать терапию ингибитором BRAF +/- MEK в случае мутации BRAF; c. отсутствие предшествующей цитотоксической химиотерапии в случаях прогрессирующего заболевания; d. Не более 2 предшествующих системных терапий для лечения прогрессирующего заболевания; e. Адъювантная терапия в течение 6 месяцев после постановки диагноза прогрессирующего заболевания рассматривается как 1 линия терапии.
Критерии исключения	1. Активное параллельное злокачественное заболевание или предшествующее злокачественное заболевание в течение последних 3 лет. • Исключение: злокачественные заболевания с незначительным риском метастазирования или смерти (например, 5-летняя OS≥90%). 2. Известные активные поражения центральной нервной системы (включая лептоменингеальные метастазы), которые не были окончательно вылечены 3. Любая продолжающаяся клинически значимая токсичность, связанная с предшествующим лечением (степень 2 или выше). 4. Текущая сенсорная или моторная невропатия ≥2 степени. 5. Прошел предыдущую лучевую терапию за 2 недели до начала исследуемого лечения.

[0191] LV представляет собой стерильную, не содержащую консервантов лиофилизированную лепешку или порошок от белого до почти белого цвета для восстановления для внутривенного введения. LV поставляется в одноразовых стеклянных флаконах. Каждый флакон с лекарственным средством содержит LV для инъекций, трегалозу, гистидин и полисорбат 80. На флаконах с лекарственным средством указано номинальное содержание 40 мг/флакон. Каждый флакон содержит 45 мг LV. Включено достаточное переполнение, чтобы можно было извлечь 40 мг LV для использования.

[0192] При восстановлении с использованием 8,8 мл воды для инъекций (WFI) чистоты, установленной Фармакопеей США (USP) или эквивалентной, концентрация восстановленного LV продукта составляет 5 мг/мл. Восстановленный лекарственный препарат представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета без видимых твердых частиц. pH составляет приблизительно 6,0. Восстановленный раствор затем разбавляют стерильным 0,9% раствором хлорида натрия для инъекций чистоты, установленной Фармакопеей США (USP) или эквивалентной, для внутривенного введения.

[0193] Модификации доз при связанной с LV-лечением токсичности, описаны в Таблице 5. Максимальные дозы после модификаций составляют:

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

Таблица 5

Уровни доз

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

[0194] Дозы, сниженные из-за токсичности, связанной с LV, не следует повторно увеличивать.

[0195] Если у субъекта имеется клинически значимое неразрешенное AE в День 1 цикла 2 (C2) или позже, начало цикла может быть отложено.

[0196] В случае, если субъект не может переносить свой уровень дозы, дополнительные циклы лечения (C2 или более поздние) могут быть назначены с более низким уровнем дозы после одобрения медицинским наблюдателем.

[0197] Цели и конечные точки описаны в Таблице 6. Подтвержденная частота объективных ответов (ORR) определяется как доля субъектов, достигших подтвержденного полного ответа (CR) или частичного ответа (PR) в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя. Для рака предстательной железы подтвержденная частота объективных ответов (ORR) определяется как доля субъектов, достигших подтвержденного полного ответа (CR) или частичного ответа (PR) в соответствии с PCWG3-модифицированным RECIST v1.1 по оценке исследователя. Субъекты, у которых

не было по меньшей мере 2 оценок ответа после исходного уровня (начальный ответ и подтверждающее сканирование), будут считаться не ответившими. Для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC) осуществляется оценка опухоли мягких тканей с использованием компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) и сканирование костей в соответствии с PCWG3 (модифицированные критерии RECIST v1.1, специфические для рака предстательной железы).

[0198] Подтвержденная частота ответа PSA определяется как доля субъектов со снижением PSA по сравнению с исходным уровнем по меньшей мере на 50%, измеренным дважды с интервалом ≥3 недели. Частота PSA ответа будет оцениваться в соответствии с критериями PCWG3.

[0199] Частота контроля заболевания (DCR) определяется как доля субъектов, достигших подтвержденного CR или PR в соответствии с RECIST v1.1 по оценке исследователя, или отвечающих критериям SD по меньшей мере один раз после начала исследуемого лечения через минимальный период времени 6 недель. Субъекты, у которых не было хотя бы 1 оценки ответа после исходного уровня, будут считаться не ответившими.

[0200] Продолжительность ответа (DOR) определяется как время от первого документального подтверждения объективного ответа (CR или PR, который впоследствии подтверждается) до первого документального подтверждения PD или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0201] Данные DOR будут цензурированы, как описано ниже:

• Субъекты, у которых нет PD и которые все еще находятся в исследовании на момент анализа, будут цензурированы на дату последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.

• Субъекты, начавшие новое противораковое лечение до документального подтверждения PD, будут цензурированы на дату последней оценки заболевания перед началом нового лечения.

• Субъекты, исключенные из исследования до документального подтверждения PD, будут цензурированы на дату последней оценки заболевания, подтверждающей отсутствие PD.

• DOR будет рассчитываться только для субъектов, достигших подтвержденного CR или PR.

[0202] Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как время от начала исследуемого лечения до первого документального подтверждения PD по RECIST v1.2 или клинического PD, или прогрессирования PSA (когорта рака предстательной железы), или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.

[0203] Те же правила цензурирования, что и для DOR, будут применяться к PFS. У субъектов, у которых отсутствует оценка ответа опухоли после первой дозы исследуемого препарата, время события будет цензурировано на День 1.

[0204] Общая выживаемость (OS) определяется как время от начала исследуемого лечения до даты смерти по любой причине. При отсутствии смерти время выживания будет оцениваться по последней дате, когда известно, что субъект жив (т.е. дата последнего контакта).

[0205] Выживаемость без прогрессирования простатспецифического антигена (PSA-PFS) определяется как время от начала исследуемого лечения до первого случая прогрессирования PSA или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование PSA определяется как:

1. У субъектов со снижением PSA по сравнению с исходным уровнем: увеличение на ≥25% и по меньшей мере на 2 нг/мл по сравнению с самым низким значением, подтвержденное вторым значением PSA по меньшей мере через 3 недели;

2. У субъектов без снижения PSA по сравнению с исходным уровнем:

a. повышение уровня PSA на 25% (по меньшей мере 2 нг/мл) по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное вторым значением PSA по меньшей мере через 3 недели. Раннее повышение уровня PSA указывало на прогрессирование только в том случае, если оно было связано с другими признаками прогрессирования заболевания или продолжалось более 12 недель.

Таблица 6

Цели и конечные точки

Первичная цель	**Соответствующая первичная конечная точка**
• Оценить противоопухолевую активность LV	• Определенная исследователем подтвержденная ORR, как измерено по RECIST v1.1 для всех типов опухолей • Для рака предстательной железы, определенный исследователем ответ PSA в дополнение к ORR
Вторичные цели	**Соответствующие вторичные конечные точки**
• Оценить безопасность и переносимость LV	• Тип, частота встречаемости, тяжесть, серьезность AE и связь AE с исследуемым препаратом
• Оценить стабильность и контроль заболевания	• Определенная исследователем DCR, как измерено по RECIST v1.1
• Оценить продолжительность ответа у субъектов, которые отвечают на LV	• Определенная исследователем DOR, как измерено по RECIST v1.1 для всех опухолей • Для рака предстательной железы, определенное исследователем время до PSA DOR
• Оценить PFS субъектов, получавших LV	• Определенная исследователем PFS, как измерено по RECIST v1.1 для всех опухолей • Для рака предстательной железы,

	определенная исследователем PSA-PFS
• Оценить выживаемость субъектов, получавших LV	• OS
• Оценить фармакокинетику LV	• Выбранные фармакокинетические параметры для LV, суммарных антител и MMAE
• Оценить иммуногенность LV	• Частота встречаемости антител к исследуемому препарату LV
• Оценить ответ антител к исследуемому препарату LV	• Частота встречаемости антител к исследуемому препарату LV
Дополнительные цели	**Соответствующие дополнительные конечные точки**
• Оценить биомаркеры биологической активности и резистентности и предиктивные биомаркеры ответа	• Взаимосвязь между биомаркерами в крови и опухолевой ткани и эффективностью, безопасностью или другими конечными точками биомаркеров после лечения препаратом LV

[0206] Для когорты рака предстательной железы также должны быть представлены подтвержденная частота PSA ответа и 90% доверительный интервал (CI).

Пример 2: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с раком предстательной железы

[0207] Пациентов-людей с неоперабельным местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы будут лечить ладиратузумабом ведотином (LV). Пациенты должны иметь кастрационно-резистентный рак предстательной железы и должны были пройти предшествующую таргетную терапию, направленную на андрогеновые рецепторы. Пациенты не должны проходить предшествующую химиотерапию для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

[0208] LV будут вводить внутривенной (в/в) инфузией в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в День 1 каждого 7-дневного цикла. Введение может превышать 200 мг на инфузию. Дозу для каждого отдельного субъекта можно модифицировать на основании связанных с лечением AE. Оценку опухоли в соответствии с PCWG3 (Рабочая группа 3 по клиническим исследованиям рака предстательной железы)-модифицированными критериями RECIST v1.1 будут осуществлять раз в 7 недель (± 7 дней) в течение первых 24 недель, а затем раз в 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы должны быть подтверждены повторным сканированием через 4-6 недель после первого документально подтвержденного ответа. LV будут вводить в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-мин в/в инфузии раз в 7 дней.

[0209] Для субъектов с раком предстательной железы PSA будут оценивать раз в 3

недели (±3 дня). Оценку опухоли мягких тканей с использованием компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) и сканирование костей в соответствии с PCWG3 критериями будут осуществлять раз в 8 недель (±7 дней) в течение первых 24 недель, затем раз в 12 недель (±7 дней).

Пример 3: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина у пациентов с меланомой

[0210] Пациентов-людей с неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомой будут лечить ладиратузумабом ведотином (LV). Пациенты не должны проходить предшествующую химиотерапию. Пациентов ранее лечили анти-PD(L)1 ± Ипилимумаб, с последующим лечением ингибитором BRAF ± ингибитор MEK.

[0211] LV будут вводить внутривенной (в/в) инфузией в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в День 1 каждого 7-дневного цикла. Введение может превышать 200 мг на инфузию, соответственно. Дозу для каждого отдельного субъекта можно модифицировать на основании связанных с лечением AE. Оценку опухоли в соответствии с RECIST v1.1 будут осуществлять раз в 6 недель (± 3 дня) в течение первых 12 месяцев, а затем раз в 12 недель (± 7 дней). Объективные ответы должны быть подтверждены повторным сканированием через 4-6 недель после первого документально подвтержденного ответа. LV будут вводить в дозе 1,0 мг/кг или 1,25 мг/кг в виде 30-мин в/в инфузии раз в 7 дней.

Пример 4: Противоопухолевая активность ладиратузумаба ведотина, вводимого раз в неделю (Q1W) или раз в три недели (Q3W)

[0212] Это глобальное, состоящее из 2 частей открытое многоцентровое исследование фазы 2, которое оценивает безопасность и эффективность еженедельного (Q1W) введения LV (Дни 1, 8 и 15 каждого 3-недельного цикла) по сравнению с введением LV раз в 21 день (Q3W) у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями с различной экспрессией LIV-1, включая метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC) и меланому.

[0213] В частности, пациентов с (i) неоперабельным местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы или (ii) неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомой лечат ладиратузумабом ведотином (LV) в состоящем из 2 частей исследовании, описанном ниже. В Части A пациентам будут вводить LV 2,5 мг/кг в/в раз в 3 недели (n=до 72); а в Части B пациентам будут вводить LV 1,0 или 1,25 мг/кг Q1W (n=в общей сложности до 252). Для всех когорт, за исключением mCRPC, требуется, чтобы пациенты имели измеримое заболевание в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях (RECIST) 1.1. Все пациенты должны иметь оценку ≤1 по шкале ECOG (Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний) и адекватную функцию органов. Первичными целями исследования являются частота объективных ответов опухоли для всех когорт, а также частота ответа простатспецифического антигена для mCRPC когорты. Ключевые вторичные цели включают безопасность, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего или имеющего риск заболевания раком, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфически связывающего человеческий LIV1,

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:2,

где рак представляет собой рак предстательной железы.

2. Способ по п. 1, где рак является метастатическим.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

4. Способ по п. 3, где субъект ранее не получал химиотерапевтического лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где субъект ранее не получал радиоизотопную терапию.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где субъект ранее получал лечение не более чем одной линией таргетной терапии, направленной на андрогеновые рецепторы.

7. Способ по п. 6, где таргетная терапия, направленная на андрогеновые рецепторы, выбрана из группы, состоящей из абиратерона ацетата, энзалутамида, апалутамида и даролутамида.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где субъект ранее не получал химиотерапевтического лечения метастатического рака предстательной железы.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где субъект не имеет мутацию BRCA.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где рак предстательной железы представляет собой аденокарциному предстательной железы.

11. Способ лечения субъекта, страдающего или имеющего риск заболевания раком, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективной дозы антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфически связывающего человеческий LIV1,

при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:1, и вариабельную область легкой цепи (LCVR), имеющую по меньшей мере 95% идентичность с SEQ ID NO:2,

где рак представляет собой меланому.

12. Способ по п. 11, где рак является местнораспространенным неоперабельным или метастатическим.

13. Способ по п. 11 или п. 12, где субъект ранее не получал лечения цитотоксическим химиотерапевтическим средством.

14. Способ по любому из пп. 11-13, где субъект ранее получал не более 2 системных терапий для лечения прогрессирующего заболевания.

15. Способ по любому из пп. 11-14, где меланома представляет собой кожную злокачественную меланому.

16. Способ по любому из пп. 11-15, где субъект ранее получал лечение анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством.

17. Способ по п. 16, где субъект получал лечение ипилимумабом в комбинации с анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством.

18. Способ по п. 16 или п. 17, где субъект имеет мутацию BRAF.

19. Способ по п. 18, где субъект получал лечение ингибитором BRAF до лечения анти-PD-L1 или анти-PD-1 лекарственным средством.

20. Способ по п. 19, где субъект получал лечение ингибитором MEK в комбинации с ингибитором BRAF.

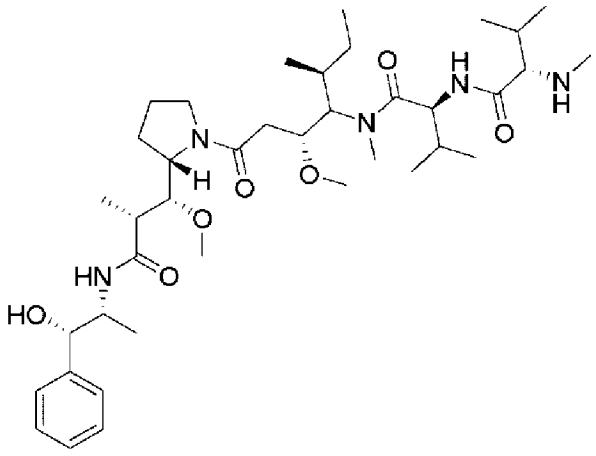
21. Способ по любому из пп. 1-20, где вариабельная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента включает три определяющие комплементарность области (CDR) из SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента включает три CDR из SEQ ID NO:2.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 98% идентичность с SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 98% идентичность с SEQ ID NO:2.

23. Способ по любому из пп. 1-21, где вариабельная область тяжелой цепи имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи имеет по меньшей мере 99% идентичность с SEQ ID NO:2.

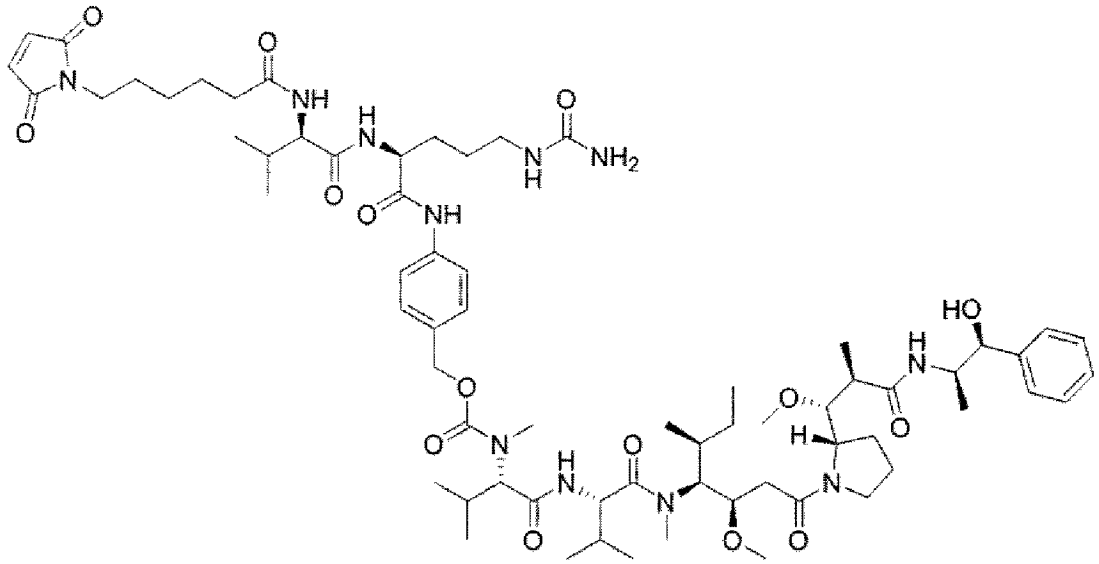
24. Способ по любому из пп. 1-21, где вариабельная область тяжелой цепи включает последовательность SEQ ID NO:1, а вариабельная область легкой цепи включает последовательность SEQ ID NO:2.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгировано с монометилауристатином E (MMAE):



MMAE.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгировано с валин-цитруллин-монометилауристатином E (vcMMAE):



vcMMAE.

27. Способ по п. 26, где отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту составляет от около 1 до около 8.

28. Способ по п. 27, где отношение vcMMAE к антителу или его антигенсвязывающему фрагменту составляет около 4.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где вводимая доза составляет менее чем около 200 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения.

30. Способ по любому из пп. 1-29, где доза составляет около 1,0 мг/кг массы тела субъекта.

31. Способ по п. 30, где вводимая доза составляет менее чем около 100 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения.

32. Способ по любому из пп. 1-29, где доза составляет около 1,25 мг/кг массы тела субъекта.

33. Способ по п. 32, где вводимая доза составляет менее чем около 125 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента на цикл лечения.

34. Способ по любому из пп. 1-33, где цикл лечения представляет собой цикл лечения Q1W.

35. Способ по любому из пп. 1-34, где субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

36. Способ по любому из пп. 1-34, где субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

37. Способ по любому из пп. 1-34, где субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и имел прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где рак представляет собой рак на поздней стадии.

39. Способ по п. 38, где рак на поздней стадии представляет собой стадию 3 или стадию 4 рака.

40. Способ по любому из пп. 1-39, где рак представляет собой рецидивирующий рак.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где рак является неоперабельным.

42. Способ по любому из пп. 1-41, где субъект получал предшествующее лечение с использованием стандартной терапии рака, и предшествующее лечение было неэффективным.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток экспрессируют LIV1.

44. Способ по любому из пп. 1-43, где один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

45. Способ по п. 44, где один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, происходящей из рака, частоты объективных ответов, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, уровня простатспецифического антигена (PSA), продолжительности ответа PSA и PSA-PFS.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где размер опухоли, происходящей рака, уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей рака, до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где частота объективных ответов составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по

меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

48. Способ по любому из пп. 1-47, где субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

50. Способ по любому из пп. 1-49, где продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где рак представляет собой рак предстательной железы, и уровень PSA у субъекта уменьшается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% по сравнению с уровнем PSA у субъекта до введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где рак представляет собой рак предстательной железы, и субъект демонстрирует выживаемость без прогресссирования PSA по меньшей

мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

53. Способ по любому из пп. 1-49, где рак представляет собой рак предстательной железы, и продолжительность ответа PSA на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяцев, по меньшей мере около 3 месяцев, по меньшей мере около 4 месяцев, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцати месяцев, по меньшей мере около двух лет, по меньшей мере около трех лет, по меньшей мере около четырех лет или по меньшей мере около пяти лет после введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

54. Способ по любому из пп. 1-53, где у субъекта имеется одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

55. Способ по любому из пп. 1-54, где субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

56. Способ по п. 54 или п. 55, где одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой стадии.

57. Способ по п. 54 или п. 55, где одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

58. Способ по любому из пп. 1-57, где путь введения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инфузию.

59. Способ по любому из пп. 1-58, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в виде монотерапии.

60. Способ по любому из пп. 1-58, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в комбинации с ингибитором контрольных точек.

61. Способ по п. 60, где ингибитор контрольных точек представляет собой анти-PD-1 антитело, анти-PD-L1 антитело, анти-CTLA4 антитело, B7-DC-Fc, LAG3 или TIM3.

62. Способ по п. 61, где ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из MEDI0680, AMP-224, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, MEDI4736, MPDL3280A, ипилимумаба и тремелимумаба.

63. Способ по п. 62, где ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб.

64. Способ по любому из пп. 1-63, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, включающей антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

65. Способ по любому из пп. 1-64, где субъектом является человек.

66. Набор, включающий:

(a) дозтировку в диапазоне от около 0,5 мг/кг до около 2,8 мг/кг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, связывающего LIV1; и

(b) инструкции по применению антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в соответствии со способом по любому из пп. 1-65.