

1. Застосування засобу на основі платини і кон'югата антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з тканинним фактором (TF), для лікування раку у суб'єкта, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; і

(iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

(i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; і

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин.

2. Застосування за п. 1, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що знаходиться в діапазоні від близько 0,9 мг/кг до близько 2,1 мг/кг.

3. Застосування за п. 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

4. Застосування за п. 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

5. Застосування за п. 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

6. Застосування за п. 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно щотижня, один раз приблизно кожні 2 тижні, один раз приблизно кожні 3 тижні або один раз приблизно кожні 4 тижні.

8. Застосування за п. 7, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

9. Застосування за п. 7, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, при якому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

11. Застосування за п. 10, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

12. Застосування за п. 10, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5.

13. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, при якому засіб на основі платини вводять один раз приблизно щотижня, один раз приблизно кожні 2 тижні, один раз приблизно кожні 3 тижні або один раз приблизно кожні 4 тижні.

14. Застосування за п. 13, при якому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

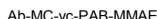
15. Застосування за п. 13, при якому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.
16. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, при якому рак являє собою рак сечового міхура.
17. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, при якому рак являє собою рак шийки матки.
18. Застосування за п. 17, при якому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.
19. Застосування за п. 18, при якому радикальне лікування включає променеву терапію і/або екзентерацію.
20. Застосування за п. 17, при якому суб'єкт не отримав попередньої системної терапії щодо раку шийки матки.
21. Застосування за будь-яким з пп. 17-20, при якому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.
22. Застосування за будь-яким з пп. 17-21, при якому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.
23. Застосування за п. 22, при якому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.
24. Застосування за п. 22 або 23, при якому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.
25. Застосування за будь-яким з пп. 17-24, при якому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.
26. Застосування за будь-яким з пп. 1-25, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.
27. Застосування за будь-яким з пп. 1-26, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно з SEQ ID NO: 7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно з SEQ ID NO: 8.
28. Застосування за будь-яким з пп. 1-27, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно з SEQ ID NO: 7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно з SEQ ID NO: 8.
29. Застосування за будь-яким з пп. 1-28, при якому антитіло до TF кон'югата антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.
30. Застосування за будь-яким з пп. 1-29, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом до TF або його антигензв'язуючим фрагментом і ауристатином.
31. Застосування за п. 30, при якому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.
32. Застосування за п. 31, при якому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:
 - а) MC являє собою:



с) РАВ являє собою:



34. Застосування за п. 33, при якому лінкер прикріплений до ММАЕ, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



35. Застосування за п. 34, при якому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

37. Застосування за будь-яким з пп. 1-36, при якому шлях введення для кон'югата антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

39. Застосування за будь-яким з пп. 1-38, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

40. Застосування за будь-яким з пп. 1-38, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

41. Застосування за будь-яким з пп. 1-40, при якому щонайменше близько 0,1 %, щонайменше близько 1 %, щонайменше близько 2 %, щонайменше близько 3 %, щонайменше близько 4 %, щонайменше близько 5 %, щонайменше близько 6 %, щонайменше близько 7 %, щонайменше близько 8 %, щонайменше близько 9 %, щонайменше близько 10 %, щонайменше близько 15 %, щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %.

щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 % клітин раку шийки матки експресують TF.

42. Застосування за будь-яким з пп. 1-41, при якому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югата антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

43. Застосування за п. 42, при якому один або більше терапевтичних ефектів вибирають з групи, що складається з наступного: розмір пухлини, що походить з раку шийки матки, частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді, час до відповіді, виживаність без прогресування і загальна виживаність.

44. Застосування за будь-яким з пп. 1-43, при якому розмір пухлини, що походить з раку шийки матки, знижується щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 15 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 25 %, щонайменше на близько 30 %, щонайменше на близько 35 %, щонайменше на близько 40 %, щонайменше на близько 45 %, щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 60 %, щонайменше на близько 70 % або щонайменше на близько 80 % відносно розміру пухлини, що походить з раку шийки матки, до введення кон'югата антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

45. Застосування за будь-яким з пп. 1-44, при якому частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 20 %, щонайменше близько 25 %, щонайменше близько 30 %, щонайменше близько 35 %, щонайменше близько 40 %, щонайменше близько 45 %, щонайменше близько 50 %, щонайменше близько 60 %, щонайменше близько 70 % або щонайменше близько 80 %.

46. Застосування за будь-яким з пп. 1-45, при якому суб'єкт демонструє виживаність без прогресування, що становить щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно два роки, щонайменше приблизно три роки, щонайменше приблизно чотири роки або щонайменше приблизно п'ять років після введення кон'югата антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

47. Застосування за будь-яким з пп. 1-46, при якому суб'єкт демонструє загальну виживаність, що становить щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно два роки, щонайменше приблизно три роки, щонайменше приблизно чотири роки або щонайменше приблизно п'ять років після введення кон'югата антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

48. Застосування за будь-яким з пп. 1-47, при якому тривалість відповіді на кон'югат антитіла з лікарським засобом становить щонайменше приблизно 1 місяць, щонайменше приблизно 2 місяці, щонайменше приблизно 3 місяці, щонайменше приблизно 4 місяці, щонайменше приблизно 5 місяців, щонайменше приблизно 6 місяців, щонайменше приблизно 7 місяців, щонайменше приблизно 8 місяців, щонайменше приблизно 9 місяців, щонайменше приблизно 10 місяців, щонайменше приблизно 11 місяців, щонайменше приблизно 12

місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно два роки, щонайменше приблизно три роки, щонайменше приблизно чотири роки або щонайменше приблизно п'ять років після введення кон'югата антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

49. Застосування за будь-яким з пп. 1-48, при якому суб'єкт характеризується наявністю одного або більше небажаних явищ і йому додатково вводять додатковий терапевтичний засіб для усунення або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ.

50. Застосування за будь-яким з пп. 1-49, при якому суб'єкт схильний до ризику розвитку одного або більше небажаних явищ і йому додатково вводять додатковий терапевтичний засіб для запобігання або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ.

51. Застосування за п. 49 або 50, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювання, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

52. Застосування за п. 49 або 50, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

53. Застосування за п. 49 або 50, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

54. Застосування за п. 49 або 50, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і/або кератит, і додатковий засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб і/або стероїдні очні краплі.

55. Застосування за будь-яким з пп. 1-54, при якому суб'єкт являє собою людину.

56. Застосування за будь-яким з пп. 1-55, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

57. Застосування за будь-яким з пп. 1-56, при якому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

58. Набір, для лікування раку у суб'єкта, що містить наступне:

(a) дозування в діапазоні від $AUC=4$ до $AUC=6$ засобу на основі платини;

(b) дозування в діапазоні від 0,9 до 2,1 мг/кг кон'югата антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з тканинним фактором (TF), причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; і

(iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

(i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; і

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин; і

(с) інструкції із застосування засобу на основі платини і кон'югата антитіла з лікарським засобом відповідно до застосування за будь-яким з пп. 1-57.

59. Набір за п. 58, в якому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

60. Набір за п. 58 або 59, в якому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

61. Застосування кон'югата антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF для лікування раку в комбінації із засобом на основі платини, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та

(iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

(i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин.

62. Застосування кон'югата антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, для виробництва лікарського засобу для застосування за пп. 1-57, при якому лікарський засіб призначений для застосування в комбінації із засобом на основі платини, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;

(ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; і

(iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

(i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

(ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; і

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин.

63. Застосування засобу на основі платини для лікування раку в комбінації з кон'югатом антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і

варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

- (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та
- (iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

- (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;
- (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та
- (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин.

64. Застосування засобу на основі платини для виробництва лікарського засобу для застосування за будь-яким з пп. 1-57, при якому лікарський засіб призначений для застосування в комбінації з кон'югатом антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом містить антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговані з ауристатином; при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент у складі кон'югата антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

- (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1;
- (ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2; та
- (iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3;

і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить:

- (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;
- (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5; та
- (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT, причому ауристатин являє собою MMAE, і причому засіб на основі платини являє собою цисплатин або карбоплатин.